

Aus dem Bereich Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie  
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar

**Die Bedeutung von Cochrane Reviews  
in der pädiatrischen Kardiologie:  
Eine systematische Analyse**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2018

Vorgelegt von: Sara Khosrawikatoli  
geb. am: 20.05.1987 in Ludwigsburg

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>Abkürzungsverzeichnis.....</i></b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b><i>Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache.....</i></b>	<b>5</b>
2.1	Zusammenfassung.....	5
2.2	Summary.....	7
<b>3</b>	<b><i>Einleitung.....</i></b>	<b>9</b>
3.1	Entwicklung der pädiatrischen Kardiologie.....	9
3.2	Evidenzbasierte Medizin.....	16
3.3	Die <i>Cochrane Collaboration</i> und <i>Cochrane Library</i> .....	18
3.4	Fragestellung.....	19
<b>4</b>	<b><i>Material und Methoden.....</i></b>	<b>20</b>
4.1	Material.....	20
4.2	Methodik.....	21
4.2.1	Jahr der Publikation.....	21
4.2.2	Kontinent & Herkunftsland.....	21
4.2.3	Anzahl eingeschlossener Studien.....	21
4.2.4	Anzahl eingeschlossener Teilnehmer.....	22
4.2.5	Alter der Studienteilnehmer.....	22
4.2.6	Art der Intervention.....	23
4.2.7	Rubrik in der <i>Cochrane Library</i> .....	23
4.2.8	Konklusivität.....	23
4.2.9	Therapieempfehlung.....	24
4.2.10	Gründe für unzureichende Empfehlungen.....	25
4.2.11	Aktualisierung.....	25
4.2.12	Änderung der Konklusivität.....	26

4.3 Datenanalyse.....	27
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
5.1 Jahr der Publikation.....	28
5.1.1 Kontinent & Herkunftsland.....	29
5.1.2 Entwicklungsstatus des Herkunftslandes.....	30
5.2 Studien- & Teilnehmeranzahl.....	30
5.3 Alter der Teilnehmer.....	33
5.4 Art der Intervention.....	34
5.5 Rubrik.....	34
5.6 Konklusivität.....	36
5.7 Therapieempfehlung.....	38
5.8 Gründe für unzureichende Empfehlungen.....	41
5.9 Aktualisierung der Reviews.....	43
5.10 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse.....	44
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>57</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>69</b>
<b>8 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
<b>9 Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>10 Publikationen.....</b>	<b>88</b>
<b>11 Danksagung.....</b>	<b>89</b>

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
CRG	Cochrane Review Group
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
miRNA	Micro RNA
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NYHA	New York Heart Association Klassifikation
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
VAD	Ventricular Assist Device
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## **2 Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache**

### **2.1 Zusammenfassung**

#### **Die Bedeutung von Cochrane Reviews in der pädiatrischen Kardiologie: Eine systematische Analyse**

Hintergrund: Die Evidenzbasierte Medizin (EbM) hat wesentlich zur Qualität der medizinischen Versorgung im Bereich der pädiatrischen Kardiologie beigetragen.

Fragestellung: Die Arbeit untersuchte den potenziellen Nutzen und die Limitationen der Cochrane Reviews in der pädiatrischen Kardiologie.

Material und Methoden: Es erfolgte eine systematische Analyse der Cochrane Reviews im Bereich der pädiatrischen Kardiologie, die zwischen 2001 bis 2015 publiziert wurden. Das Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung des absoluten und prozentualen Anteils konklusiver, partiell konklusiver und inkonklusiver Ergebnisse sowie die daraus ableitbare Empfehlung und deren Entwicklung über drei *a priori* definierten Zeitintervalle (2001 – 2005, 2006 – 2010, 2011 - 2015).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 69 Reviews analysiert. Am häufigsten wurden Früh- und Neugeborene (36,2 %) untersucht, wohingegen 33,3 % der Arbeiten Kinder und Erwachsene jeglichen Alters einschlossen. Themen aus dem pharmakologischen Bereich (71,1 %) wurden am häufigsten behandelt, gefolgt von solchen zu interventionellen (10,1 %) und operativen (2,9 %) Maßnahmen. Die Mehrzahl der Reviews lieferte inkonklusive Daten (42,0 %), während nur 36,2 % konklusiv und 21,8 % partiell konklusiv waren. Die Anzahl der Reviews nahm im Laufe der Jahre zu, gleichzeitig war der prozentuale Anteil an Reviews mit "keiner spezifischen Empfehlung" zu Gunsten klarer Empfehlungen für oder gegen eine Intervention über die drei *a priori*

definierten Zeitintervalle kontinuierlich gesunken. Hauptgründe für unzureichende Empfehlungen waren die ungenügende Evidenz durch insuffiziente Daten ( $n = 41$ ), unzureichende Studienanzahl ( $n = 22$ ), sowie mangelhafte Studienqualität ( $n = 18$ ) und zu kleine Stichproben ( $n = 13$ ). Die meisten Reviews erhielten eine aktualisierte Fassung ( $n = 42/69$ ), welche jedoch mehrheitlich ohne inhaltliche Änderung blieb ( $n = 35/69$ ); in nur zwei Fällen zeigte sich durch die Aktualisierung eine Verbesserung der Konklusivität.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass substanzielle Anteile der eingeschlossenen Cochrane Reviews inkonklusive Ergebnisse lieferten. Es zeigte sich, dass viele Arbeiten potenziell schädliche Langzeiteffekte oder Nebenwirkungen nicht ausschließen konnten und eine Handlungsempfehlung deswegen ausblieb. Es besteht somit ein Bedarf an hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die mit ausreichender Sicherheit eine Entscheidungshilfe für den Kliniker am Krankenbett liefern.

## 2.2 Summary

### Potential and Limitations of Cochrane Reviews in Pediatric Cardiology: A Systematic Analysis

*Background:* Evidence-based medicine has contributed substantially to the quality of medical care in pediatric and adult cardiology. However, our impression from the bedside is that a substantial number of Cochrane Reviews generate inconclusive data that are of limited clinical benefit.

*Methods:* We performed a systematic synopsis of Cochrane Reviews published between 2001 and 2015 in the field of pediatric cardiology. Main outcome parameters were the number and percentage of conclusive, partly conclusive and inconclusive reviews (lack of a specific recommendation that can be potentially implemented at the bedside) as well as their recommendations and their development over three *a priori* defined intervals.

*Results:* In total, 69 reviews were analyzed. Most of them examined preterm and term neonates (36.2 %) whereas 33.3 % included also non pediatric patients. Leading topics were pharmacological issues (71.1 %) followed by interventional (10.1 %) and operative procedures (2.9 %). The majority of reviews was inconclusive (42.0 %) while 36.2 % were conclusive, and 21.8 % partly conclusive. The number of published reviews increased during the three *a priori* defined time intervals whereas reviews with “no specific recommendations” decreased in favour of clear recommendations in favor or against of an intervention. Main reasons for missing recommendations were insufficient data (n = 41) as well as an insufficient number of trials (n = 22) or poor study quality (n = 19). Most of the reviews were updated over time (n = 42/69). However, only in two cases an increase in conclusiveness was seen.

Conclusion: There is still need for high-quality research, which will likely yield a greater number of Cochrane Reviews with conclusive results.



## **3 Einleitung**

### **3.1 Entwicklung der pädiatrischen Kardiologie**

Die pädiatrische Kardiologie ist eine junge Fachdisziplin in der Medizin, die seit 1972 ein eigenständiges Teilgebiet der Pädiatrie darstellt und in Deutschland mit der „Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie“ eine eigene Fachgesellschaft besitzt.<sup>1</sup> Die Schwerpunkte des Fachbereiches liegen in der Diagnostik, Therapie und Prävention von angeborenen und erworbenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit enger Verbindung zu der Kinderherzchirurgie.

Die Ursprünge der pädiatrischen Kardiologie gehen bis auf das 16. und 17. Jahrhundert zurück als Anatomen und Pathologen erste Entdeckungen zu angeborenen Herzfehlern machten. Darunter war Guilio Cesare Aranzio (1530 – 1589), der bereits im Jahre 1564 noch vor Botalli, den heute als Ductus arteriosus Botalli bezeichneten Gang zwischen Arteria pulmonalis und Aorta beschrieb. Eine herausragende Stellung nahm auch J.B. Senac (1693 – 1770) ein, der mit seinem Werk „Traité de la structure du coeur, de son action et ses maladies“ die Fehlbildungen des Herzens bei Totgeburten und Autopsien an Säuglingen analysierte.<sup>2</sup> Etwa hundert Jahre später wurden die ersten Symptome von zyanotischen Herzfehlern als „Blue Boy“ erfasst und Morgani (1761) beschrieb die Klinik eines Kindes, das „immer sehr matt gewesen war und nur keuchend atmete und eine braun-blaue Hautfarbe hatte“; später fand er das anatomisch-pathologische Korrelat einer Pulmonalstenose und führte die Beschwerden darauf zurück. Im 18. und 19. Jahrhundert brachten Kliniker wie Etienne Louis Fallot die Beschreibung und Diagnostik angeborener Herzfehler voran. Er beschrieb den nach ihm benannten komplexen Herzfehler aus Pulmonalstenose oder -atresie, überreitender Aorta, Ventrikelseptumdefekt (VSD) und Rechtsherzhypertrophie.<sup>3</sup>

Ein Meilenstein in der Diagnostik angeborener Herzfehler war die Entwicklung des Stethoskops durch den französischen Physiker René Laënnec (1819), welches noch heute ein fester Bestandteil der körperlichen Untersuchung ist. Laënnec definierte die Herz- und Lungenauskultation und analysierte Zusammenhänge von Herzgeräuschen und anatomischen Korrelaten aus der Obduktion.<sup>4</sup> Das erste Herzgeräusch eines angeborenen Herzfehlers beschrieb Thomas Peacock im Jahre 1850 bei der Pulmonalstenose; zudem veröffentlichte er einen Atlas mit detaillierten Illustrationen zu Herzfehlern und dokumentierte klinische Fälle von angeborenen Herzfehlern.<sup>5</sup> Im späten 19. Jahrhundert und Anfang des 20. Jahrhunderts erlangte die Diagnostik von angeborenen Herzfehlern durch einschneidende Entdeckungen wie die Röntgenstrahlen und das EKG große Fortschritte. Jedoch blieben die angeborenen Herzfehler bis in die jüngste Zeit unheilbar.<sup>3</sup> Erst Mitte des 20. Jahrhunderts trat hier eine entscheidende Wendung ein, als chirurgische Therapieoptionen aufkamen. Den Anfang gestaltete Robert Gross, der 1938 als erster erfolgreich einen persistierenden Ductus arteriosus ligierte.<sup>6</sup> Der Chirurg Alfred Blalock und die Kardiologin Helen Taussig operierten kurz darauf ein Kind mit Fallot-Tetralogie mittels einer nach Ihnen benannten Anastomose, bei der sie die Arteria subclavia mit der Pulmonalarterie anastomosierten und die Zyanose durch die Umgehung der Pulmonalstenose abmilderten. Die Blalock-Taussig-Anastomose etablierte sich zur palliativen Therapie von zyanotischen Herzfehlern und dient heute noch als Überbrückung bis zur endgültigen Korrekturoperation.<sup>7,8</sup>

Die Operationen fanden zu dieser Zeit alle am schlagenden Herzen statt. Um intrakardiale Läsionen wie VSDs oder Vorhofseptumdefekte (ASD) zu operieren, bedurfte es einem kardiopulmonalen Bypass, welcher durch die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine von John Gibbon (1953) ermöglicht wurde.<sup>9</sup> Jedoch wurde der frühe Enthusiasmus der offenen Herzchirurgie durch eine hohe postoperative Mortalität nach Verschluss von großen VSDs gedämpft. Mangels ausreichendem Wissen über das Reizleitungssystem des Herzens und das pulmonal-arterielle Gefäßbett waren

Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und Tod nach Verschluss des VSDs häufig. Wurden Kinder mit irreversiblen Links-Rechts-Shunt und Pulmonaler arterieller Hypertonie, sogenannter Eisenmenger-Reaktion operiert, so waren die Ergebnisse verheerend.<sup>3</sup> Heutzutage werden große VSDs üblicherweise in den ersten beiden Lebensjahren vor der irreversiblen Shunt-Umkehr verschlossen, um der Eisenmenger-Reaktion vorzubeugen. Nach der Operation sind die körperliche Belastung und Lebenserwartung normal und in nur 1 % der Fälle kommt es zu Herzrhythmusstörungen während oder nach der Operation.<sup>10</sup>

Mit dem Aufkommen der chirurgischen Therapieoption angeborener Herzfehler wurde das präoperative Diagnostizieren derselben essentiell. Durch die Erfindung des Herzultraschalls von Edler und Hertz (1954) konnten Herzklappenfehler wie Mitralklappenstenosen und Mitralklappeninsuffizienzen bereits früh vor manifesten Symptomen visualisiert und durch den fetalen Ultraschall bereits in utero Herzfehler diagnostiziert werden.<sup>11</sup> Die Erfindung der Herzkathetersisierung ermöglichte es neben der Diagnostik vor allem auch interventionell therapeutisch aktiv zu werden. Einen entscheidenden Schritt hierzu erbrachte William Rashkind (1966) durch die Entwicklung der Ballonatrioseptostomie bei Transposition der großen Arterien. Hierbei wurde ein künstlicher Vorhofseptumdefekt zwischen den Vorhöfen geschaffen, um eine hämodynamisch lebensfähige Situation herzustellen.<sup>12</sup> Nach dem Prinzip der perkutanen transluminalen Angioplastie entwickelte sich auch die interventionelle Ballondilatation bei angeborener Pulmonalstenose.<sup>13</sup>

Trotz der Entdeckungen und chirurgischen Therapie angeborener kardialer Malformationen war wenig über deren Ursache bekannt. Als teratogene Ursache wurde 1962 das Arzneimittel Thalidomid entdeckt, welches in Deutschland produziert und gegen Hyperemesis bei Schwangeren eingesetzt wurde und bei über 10.000 Kindern Missbildungen und angeborene Herzfehler verursachte, deren öffentlicher Einfluss bis heute besteht.<sup>14</sup>

Die erworbenen Herzfehler wurden erst weit nach den angeborenen Herzfehlern erkannt. Das rheumatische Fieber wurde jedoch bereits viele Jahre vor Bekanntwerden als „Scharlachfolge“ beschrieben. Die Folgeerkrankung der  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken-Infektion stellte die häufigste Todesursache zu Anfang der 1920er Jahre bei Kindern im Alter von 5 – 20 Jahren dar.<sup>15</sup> Maßgeblich wurde deren Mortalität durch die Entdeckung des Penicillins von Alexander Fleming (1928) gesenkt. Die Inzidenz des akuten rheumatischen Fiebers konnte sogar schon vor dem verbreiteten Einsatz von Antibiotika durch verbesserte hygienische Standards in Industrienationen gesenkt werden. Jedoch bleibt die Krankheit insbesondere in Entwicklungsländern ein signifikanter Grund für die Morbidität und Mortalität und betrifft schätzungsweise 19 von 100 000 Kindern weltweit. Etwa die Hälfte der Patienten mit akutem rheumatischem Fieber entwickeln eine chronische Herzkrankheit mit Klappenvitien wie der Mitralklappenstenose, welche zur häufigsten erworbenen Herzklappenerkrankung weltweit zählt.<sup>16</sup>

Durch den Rückgang des rheumatischen Fiebers wurde das Aufkommen anderer erworbener Herzkrankheiten wichtiger, deren Ätiologien und Therapien bis heute nicht vollständig geklärt sind. Durch den japanischen Kinderarzt T. Kawasaki wurden immunologische Herzerkrankungen bei Kindern mit den Symptomen Fieber, Lymphadenitis sowie Schleimhaut- und Hautveränderungen erstmals beschrieben. Die nach ihm benannte Vaskulitis ist besonders aufgrund der möglichen Koronararterien-Aneurysmen gefürchtet.<sup>17</sup> Diskutiert wird eine virale Genese oder auch genetische Faktoren bei signifikant höherem Aufkommen im asiatischen Raum. Heute führt das Kawasaki-Syndrom trotz Therapie mit hochdosierter Gabe von intravenösen Immunglobulinen und Acetylsalicylsäure zu einer erhöhten Mortalitätsrate und die Langzeitprognose bei Patienten mit kardialer Beteiligung ist stets ungewiss.<sup>18</sup> Auch Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese bei Kindern stellen bis heute eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. So ist die Diagnostik bei dilatativen Kardiomyopathien bis heute limitiert, häufig entstehen sie als Folge infektiöser Myo-

karditiden deren Diagnose dann erst post-mortem gestellt wird. Durch moderne molekularpathogenetische Untersuchungen von Endokardbiopsien wie Polymerasekettenreaktion und in-situ-Hybridisierung in Verbindung mit immunhistologischen und molekulargenetischen Verfahren konnte die Diagnostik der Kardiomyopathien erheblich verbessert und die Therapie angepasst werden.<sup>19</sup>

Als Ultima Ratio bei Herzerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie wie angeborene Herzfehler, koronararterielle Erkrankungen und Kardiomyopathien (restriktiv, dilatativ, hypertroph) im Stadium III und IV nach der New York Heart Association Klassifikation (NYHA) gibt es seit der ersten Herztransplantation im Jahre 1967 somit eine weitere Therapieoption. Diese wird bei Kindern seit 1980 und vermehrt seit der Einführung des immunhemmenden Medikaments Cyclosporin im Jahre 1990 durchgeführt. Betrachtet man die Überlebensraten der Kinder, die zwischen 1980 und 2009 herztransplantiert wurden, so zeigt sich ein Anstieg der 1-Jahresüberlebensrate von 70 % auf 90 %, was vor allem an verbesserten medikamentösen Therapieoptionen liegt. Der Gipfel der Mortalität ist ein Jahr nach der Transplantation am höchsten und mit dem größtem Risiko in den ersten drei Monaten behaftet (Abstoßungsreaktionen, Infektionen, Koronarvaskulopathie). Die größte postoperative Herausforderung stellt heute die Koronarvaskulopathie dar, die sich in etwa einem Viertel der Patienten ausbildet und ein Grund für eine Re-Transplantation darstellt. Die besten Überlebenschancen haben Kinder, die im ersten Lebensjahr transplantiert werden und das erste postoperative Jahr gut überstanden haben. Derzeit beträgt die Wartezeit bei Eurotransplant für ein Spenderherz etwa 180 Tage.<sup>20-22</sup>

Zu den wesentlichen Fortschritten der pädiatrischen Kardiologie zählen weiterhin intensivmedizinische Techniken wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), die die kardiale und pulmonale Funktion des Körpers im Notfall übernehmen kann. Die ECMO wurde 1976 erstmals bei Erwachsenen in den USA eingesetzt, heutzutage ist sie weltweit verbreitet. Die kardiale ECMO kommt unter anderem bei

deutlich eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens, nach Herz-OP (Herz-Lungen-Maschinen-Abgang nicht möglich), präoperativ zur Stabilisierung oder bei Kardiomyopathien und bei Myokarditis zum Einsatz. Aufgrund der hohen Rate an Komplikationen (88 % bei Neonaten) wie unter anderem Blutungen, Thrombenbildung, Infektionen und Hämolyse sowie dem hohen technischen und personellen Aufwand, stellt sie trotzdem eine Ultima Ratio Option dar.<sup>23</sup>

Technische Fortschritte sind auch bei der mechanischen Herzunterstützung schwer herzkranker Kinder und Erwachsener zu verzeichnen. Diese Therapieoption wurde durch die Entwicklung von Kunstherzen möglich, auch bekannt als ventrikuläre Assist Devices (VAD).<sup>24</sup> Ein Vorreiter von VADs ist das Berlin Heart®, welches auf den europaweit führenden deutschen Hersteller von Kunstherz-Systemen zurückgeht.<sup>25,26</sup> Je nach Erkrankung stehen unterschiedliche Pumpsysteme für Kinder und Erwachsene jeglichen Alters zur Verfügung (links-, rechts- oder biventrikuläre Herzunterstützungssysteme), welche die Funktion des Herzens kurz- oder langfristig übernehmen können. Es werden außerhalb des Körpers gelegene (parakorporale) und implantierbare Systeme unterschieden.<sup>27</sup> Das parakorporale VAD von Berlin Heart® ist derzeit das einzige zugelassene Herzunterstützungssystem bei Kindern weltweit.<sup>26</sup> Das Kunstherz kann zur Erholung der eigenen Herzleistung beitragen oder als Überbrückung während der Wartezeit auf eine Transplantation dienen und so die Lebensqualität erheblich verbessern. In Studien konnte gezeigt werden, dass zur Überbrückung bis zur Herztransplantation die VADs bei Kindern ein signifikant höheres Überleben erzielten als mit einer ECMO und eine vorherige VAD-Therapie sich positiv auf das Überleben nach einer Herztransplantation auswirkt im Vergleich zu einer primären Transplantation.<sup>28,29</sup> Eine große Herausforderung stellen jedoch die bei den meisten Patienten auftretenden lebensbedrohlichen Komplikationen wie Infektionen, Blutungen oder Thrombosen dar.<sup>30</sup>

Ein weiterer Meilenstein im Verständnis der angeborenen Herzfehler war die Sequenzierung des menschlichen Genoms vor weniger als 30 Jahren (1990). So wurden Chromosomenabnormalitäten gefunden, die zu Syndromen führen, die mit Malformationen des Herzens vergesellschaftet sind. Bekanntestes Beispiel ist die Trisomie 21, bei der 44% der Betroffenen mit Herzfehlern wie einem Atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD), VSD, ASD oder Fallot-Tetralogie zur Welt kommen.<sup>31</sup> Neben den syndromalen Defekten wurden auch einzelne Gendefekte gefunden die zu Herzfehlern führen wie beispielsweise Mutationen in dem Gen NOTCH1, welches einen Transkriptionsfaktor codiert und mit dem Auftreten einer bikuspiden Aortenklappe assoziiert ist.<sup>32</sup> Neueste Techniken in der Genforschung wie das Next-Generation-Sequencing, das eine schnelle Analyse des kompletten Genoms erlaubt, haben unter anderem die Erkenntnis von Abweichungen in der Anzahl der Kopien eines Genabschnittes, sogenannte Copynumbervariations, erbracht, die sich auf die Prädisposition bestimmter Erkrankungen wie angeborener Herzfehler auswirken. Im Moment ist die Genforschung neben ethischen Aspekten auch durch erhebliche finanzielle Aufwendungen limitiert. Jedoch ist davon auszugehen, dass das Diagnostizieren von Krankheiten durch das Verständnis der Gene generell zunehmen wird und möglicherweise künftig auch Raum für therapeutische Ansätze bietet.<sup>31</sup>

Ein Blick in die Zukunft der pädiatrischen Kardiologie zeigt, dass sich das Fachgebiet höchstwahrscheinlich zunehmend weiter spezialisieren wird. Durch die genetische Entschlüsselung wird der Prävention von Herzerkrankungen eine bedeutendere Rolle zukommen. Es ist davon auszugehen, dass Kooperationen mit anderen Branchen wie Bioinformatikern und Partnerschaften in der Industrie erforderlich sein werden, um die riesigen Datenmengen zu bewältigen und die Transition von der Forschung in die Klinik zu ermöglichen.<sup>33</sup> Die Herztransplantation wird möglicherweise durch die direkte Verwendung von myokardialen Stammzellen und den Einsatz von Tissue engineering ergänzt werden und die Herzchirurgie revolutionieren.<sup>34</sup> Biomechanische Klappen könnten direkt aus den Zellen des Patienten entwickelt werden

und daher mit dem Patienten wachsen.<sup>35</sup> Auch der Entwicklung des Herzens beim Fetus wird mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden, da die Kenntnis darüber ein Ansatzpunkt für neue Therapien sein kann. Bislang ist bekannt, dass die intrauterine Umgebung das komplexe Zusammenspiel der Expression von Genen steuert. Die Bedeutung von nicht-codierenden Ribonukleinsäuren sog. microRNAs (miRNA) wurde bereits erkannt. Sie spielen unter anderem eine Rolle bei der Expression von Genen, die auch die Entwicklung der Kardiomyozyten steuert. Zukünftige Forschung kann möglicherweise zentrale miRNAs identifizieren, die durch Inhibierung oder Aktivierung die Entwicklung des Fetus in ungünstigen Bedingungen verbessern könnten.<sup>36</sup>

### **3.2 Evidenzbasierte Medizin**

Die Idee der evidenzbasierten Medizin reicht bis in das 18. Jahrhundert zurück.<sup>37</sup> Geprägt wurde der Begriff in den 1990er Jahren von der Arbeitsgruppe um David Sackett.<sup>38</sup> Evidenzbasierte Medizin (EbM) gilt heute als Goldstandard für eine wissenschaftlich fundierte Entscheidungsfindung in medizinischen Fragestellungen.<sup>39</sup> Längst verkörpert die EbM einen festen Bestandteil von Leitlinien.<sup>40</sup> Das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. definiert EbM als "der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten".<sup>41</sup> Somit sollen individuelle Therapieentscheidungen auf der Basis der aktuellen bestmöglichen externen wissenschaftlichen Evidenz getroffen werden. Die Technik der EbM erfolgt durch eine systematische Suche einer konkreten Fragestellung in der Literatur, die kritische Beurteilung der Validität der Evidenz, sowie die Beurteilung der Größe des Effekts und der expliziten Einbeziehung klinischer Erfahrung und der Vorstellungen des Patienten. Die Grundlage der EbM bilden RCTs, die nach dem heutigen Kenntnisstand als bestes Studiendesign für die Erlangung der größter Evidenz gelten.<sup>42</sup>



Die Einteilung der wissenschaftlichen Qualität der Ergebnisse erfolgt nach sogenannten Evidenzgraden (Tabelle 1), die sich international unterscheiden und nicht standardisiert sind. Höchste Evidenz haben hierbei Daten der Evidenzklasse Ia, hierzu zählen die Ergebnisse aus RCTs.<sup>43</sup>

**Tabelle 1:** Evidenzgrade gemäß dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine<sup>42</sup>

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Beschreibung
<b>A</b>	1a	Evidenz durch <b>systematisches Review</b> von RCTs = <b>Meta-analyse</b>
	1b	Evidenz durch <b>ein</b> RCT
	1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip*
<b>B</b>	2a	Evidenz durch ein <b>systematisches Review</b> gut geplanter <b>Kohortenstudien</b>
	2b	Evidenz durch <b>eine</b> gut geplanter Kohortenstudie oder RCT mit mäßigem Follow-up
	2c	Evidenz durch Outcome-Research-Studien
	3a	Evidenz durch <b>systematisches Review</b> von <b>Fall-Kontroll-Studien</b>
	3b	Evidenz durch <b>eine</b> Fall-Kontroll-Studie
<b>C</b>	4	Evidenz durch <b>Fallserien</b> , einschließlich Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
<b>D</b>	5	Evidenz von <b>Expertenmeinungen</b>

\*Das „Alle-oder-Keiner“-Prinzip besteht dann, wenn vor einer neuen Therapie (fast) alle Patienten starben („Keiner“ überlebte bisher) und danach eine Therapie zur Verfügung steht unter der die Patienten (fast) alle überleben („Alle“). In diesem und im umgekehrten Fall sind höherwertige Studien verzichtbar und es gilt das Evidenzlevel 1c.<sup>44</sup>

### 3.3 Die *Cochrane Collaboration* und *Cochrane Library*

Eng verbunden mit der EbM ist die online Datenbank der *Cochrane Collaboration*, die einfachen und kostenlosen Zugang zu systematischen Reviews auf Grundlage von RCTs verspricht. Diese sollen dem Arzt bei der Therapieplanung helfen und können seine Entscheidung evidenzbasiert absichern. Auch Patienten können von der evidenzbasierten Medizin profitieren, da sie eine individualisierte und mitbestimmte Therapie ermöglicht.<sup>45</sup> Die Arbeit der Cochrane Review Gruppen hat in den letzten Jahren zugenommen und deren systematische Reviews haben unter anderem durch die Vergabe des Impact Factors, einer errechneten Zahl, welche den Einfluss einer wissenschaftlichen Publikation angibt, einen etablierten Platz in der medizinischen Fachliteratur.<sup>46</sup>

Die Cochrane Collaboration wurde 1993 in Oxford als gemeinnützige, unabhängige Organisation gegründet, die international tätig ist. Aufgrund der Komplexität der Informationen, Fülle der Studien und wachsender Anzahl an Zugangsmöglichkeiten kann die Cochrane Collaboration eine Übersicht der Informationen geben und Ärzten bei der Therapieplanung helfen.<sup>47</sup> Aktuell gibt es über 7000 Reviews in der Cochrane Library (Stand Dezember 2017).<sup>48</sup> Die Vision von Cochrane ist auf der Grundlage von hochwertigen Forschungsarbeiten die Qualität der individuellen Gesundheitsversorgung weltweit zu verbessern. Dabei bezieht die Cochrane Collaboration ausdrücklich keine finanziellen Mittel von der Industrie und Pharmakonzernen und legt laut eigenen Angaben höchsten Wert auf Unabhängigkeit.<sup>49</sup> Die Finanzierung von Cochrane Deutschland wird vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Universitätsklinikum Freiburg getragen.<sup>50</sup>

Die Autoren der Reviews sind meist Experten aus dem Fachgebiet und werden von den jeweiligen *Cochrane Review Groups (CRGs)*, einem multidisziplinären Team aus Experten der Klinik, Methodik und Epidemiologie, Recherche und Statistik, betreut. Derzeit gibt es 53 CRGs auf der Welt, die bei der Erstellung und Aktualisierung der

Reviews jeweils eines Themengebietes mitarbeiten. Dreizehn *Cochrane Zentren* sind für die Koordination, Öffentlichkeitsarbeit, Aus- und Fortbildung zuständig und betreuen die CRGs. Die Cochrane Zentren werden von Gesundheitsbehörden, Universitäten und wissenschaftlichen Institutionen unterstützt. Darüber hinaus bieten *Method Groups* erfahrene Unterstützung bei der Methodik und Statistik zur Erstellung der Reviews.<sup>51</sup>

Die *Cochrane Library* bietet Lesern in 6 Datenbanken Informationen zu systematischen Übersichtsarbeiten, RCTs und Methodik der EbM. Die Cochrane Library wird von dem Wissenschaftsverlag John Wiley & Sons, Inc. mit Hauptsitz in Hoboken, USA, herausgegeben. Die systematischen Reviews und Abstracts sind seit 1998 auf [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com) frei verfügbar.<sup>47</sup>

### **3.4 Fragestellung**

Die klinische Erfahrung beim Einsatz von EbM am Krankenbett zeigt, dass ein erheblicher Anteil an Reviews inkonklusive Daten liefert. Diese Arbeit analysiert systematisch Cochrane Reviews aus dem Bereich der pädiatrischen Kardiologie, um deren tatsächlichen Nutzen und Limitationen im klinischen Alltag zu untersuchen.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Material

Die Grundlage dieser Arbeit bilden die systematischen Übersichtsarbeiten (Reviews) der elektronischen Datenbank der *Cochrane Library* aus dem Themenbereich der pädiatrischen Kardiologie. Hierzu erfolgte eine systematische Analyse aller zwischen 2001 und 2015 publizierten Reviews aus den Rubriken Heart & Circulation, Neonatal Care sowie Pain & Anaesthesia in der *Cochrane Library*. Eingeschlossen wurden alle Publikationen mit pädiatrisch-kardiologisch relevanten Themen und einer Studienpopulation mit einem Alter  $< 18$  Jahren.

Insgesamt konnten 90 Arbeiten mit den o.g. Einschlusskriterien selektioniert werden. Einundzwanzig der Reviews mussten im Folgenden ausgeschlossen werden, da die enthaltenen Studien nur Protokolle darstellten ( $n = 13$ ) oder ausschließlich Erwachsene untersuchten ( $n = 8$ ). Die Autoren dieser Reviews hatten zwar zunächst das Ziel sowohl Kinder als auch Erwachsene in ihre Studiensuche einzuschließen, jedoch wurden in den letztlich eingeschlossenen Studien ausschließlich erwachsene Populationen untersucht, sodass diese Arbeiten nicht in die weitere Auswertung einbezogen wurden. Letztendlich wurden 69 Reviews in die Analyse eingeschlossen.

## **4.2 Methodik**

Zur systematischen Analyse der 69 eingeschlossenen Reviews wurden die folgenden Parameter zur weiteren Auswertung extrahiert:

### **4.2.1 Jahr der Publikation**

Aufgrund der Aktualisierung einiger Übersichtsarbeiten lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung für den gewählten Zeitraum mehrere Veröffentlichungsjahre vor. Da jeweils die aktuellsten Versionen dieser Publikationen relevant sind, wurde das Jahr der aktuellsten Veröffentlichung, die im Zeitraum von 2001 bis 2015 erfolgte, als Veröffentlichungsjahr erfasst. Nachfolgend wurden zudem die Veröffentlichungsjahre in drei *a priori* gebildete Zeitintervalle unterteilt: Zeitintervall 1 von 2001 – 2005, Zeitintervall 2 von 2006 – 2010 und Zeitintervall 3 von 2011 – 2015.

### **4.2.2 Kontinent & Herkunftsland**

Um zu bestimmen, auf welchem Kontinent die Veröffentlichung der Übersichtsarbeit erfolgte, wurde der Kontinent erfasst, aus dem der Erstautor der Arbeit stammte, zudem auch das Herkunftsland des Erstautors. Diese wurden weiterhin nach der Länderliste des Development Assistance Committee vom Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung in die Kategorien Entwicklungs- bzw. Industrieland eingeteilt.<sup>52</sup>

### **4.2.3 Anzahl eingeschlossener Studien**

Da es sich bei Cochrane Reviews um Netzwerke verschiedener Publikationen handelt, wurde die Summe aller in den jeweiligen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien erfasst und in folgende Gruppen eingeordnet: Reviews mit 0 eingeschlosse-

nen Publikationen, solche mit 0, 1 - 9, 10 - 19, 20 - 39, 40 - 49 und solche mit  $\geq 50$  eingeschlossenen Publikationen.

#### 4.2.4 Anzahl eingeschlossener Teilnehmer

Zusätzlich zu der Zahl der eingeschlossenen Studien innerhalb der jeweiligen Übersichtsarbeiten, wurde auch erfasst, wie viele Studienteilnehmer jeweils in den Reviews untersucht wurden. Anschließend wurden diese dann in folgende Kategorien eingeteilt: 1 - 100 Studienteilnehmer, 101 - 500, 501 - 1000, 1001 - 5000, 5001 - 10000, 10001 - 50000 und  $> 50\,000$  Studienteilnehmer.

#### 4.2.5 Alter der Studienteilnehmer

Die oben genannten Studienteilnehmer wurden entsprechend ihres Lebensalters in eigens definierte Gruppen eingeteilt:

- In der Gruppe der *Früh- und Neugeborene* waren alle Frühgeborene  $< 37$ . Schwangerschaftswoche und/ oder Neugeborene (Alter  $< 28$  Lebensstage) erfasst.
- In die Gruppe  $< 5$  Jahre wurden alle Probanden mit einem Alter zwischen 0 und 5 Jahren eingeschlossen.
- In der Gruppe  $> 5$  Jahre wurden alle Studienteilnehmer, die zwischen 5 und 18 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung waren, erfasst.
- Die Gruppe *0 - 18 Jahre* erfasste entsprechend alle Probanden zwischen 0 und 18 Jahren.
- Die Gruppe *alle Altersgruppen* schloss sowohl Kinder als auch Erwachsene jeglichen Alters ein.

#### 4.2.6 Art der Intervention

Die untersuchten Reviews wurden anhand ihres Titels unterschiedlichen Therapieformen wie folgt zugeordnet: *pharmakologische* Therapie, *operative* Therapie, *interventionelle* Verfahren, sowie *Vergleiche* verschiedener Interventionsformen und *Sonstige*: physikalische (z.B. Kompressionsstrümpfe, Hypothermie), physiologische (z.B. Ernährung, Bewegungs- und Sportprogramme) und psychologische Interventionen (z. B. Psychotherapie) sowie Interventionen mit Schulungsprogrammen zu Prävention von Herzerkrankungen oder Schulungen des Krankenhauspersonals.

#### 4.2.7 Rubrik in der Cochrane Library

Die Recherche der analysierten Cochrane Reviews erfolgte in der Cochrane Datenbank unter der Rubrik *Browse by Topic*. Diejenigen *Topics*, die potenziell kinder-kardiologischen Themen beinhalteten wurden nach passenden Themen durchsucht.

Die Übersichtsarbeiten wurden anhand ihrer vorgegebenen Rubriken in der Cochrane Datenbank in folgende acht Kategorien eingeteilt: *Neonatalogie*, *Karditis & Vaskulitis*, *Thrombose*, *angeborene Herzfehler*, *Hypertonie*, *Prävention von Herz- Kreislauf-erkrankungen* und *Andere*.

#### 4.2.8 Konklusivität

Die primäre Fragestellung dieser Dissertation war die Beurteilung der Konklusivität der Ergebnisse der Übersichtsarbeiten. Hierfür wurden insbesondere die Schlussfolgerungen des Autors unter der Rubrik „Implications for practice“ berücksichtigt. Es wurde in drei Kategorien erfasst in welchem Maße die Autoren ihre genannten Ziel-fragestellungen beantworteten:

- Die Arbeit wurde als *konklusiv* eingestuft, sofern ein eindeutiges Ergebnis zu verzeichnen war und die Autoren die hauptsächliche Fragestellung des Re-

views beantworten konnten, z. B. Medikament x wirkt signifikant besser als Medikament y.

- Konnten die Autoren die Fragestellung abschließend nicht eindeutig beantworten, da beispielsweise keine Studien zu diesem Thema eingeschlossen werden konnten oder die Evidenz der Studienergebnisse nicht ausreichend war, wurden die Reviews als *inkonklusiv* gewertet.
- Als *partiell konklusiv* wurden all diejenigen Reviews zusammengefasst, bei denen nur Teile der hauptsächlichen Fragestellung beantwortet werden konnten.

#### 4.2.9 Therapieempfehlung

Um den praktischen Nutzen der Cochrane Reviews einzuordnen war des Weiteren die Frage nach einer vorhandenen Therapieempfehlung für oder gegen eine Intervention von Bedeutung. Es wurden wieder Kategorien zu Therapieempfehlungen erstellt, die sich aus den Reviews ableiten ließen:

- Als *keine spezifische Empfehlung* wurde gewertet, wenn eine Empfehlung ausblieb oder keine eindeutige Handlungsanleitung in dem Review abgegeben wurde.
- Als klare Empfehlung dafür (= *positive Empfehlung*) wurde eine eindeutige Empfehlung für eine Intervention/ Operation o. ä. gewertet. Entsprechende Empfehlungen sind für den Arzt/ die Ärztin als nützlich zu bewerten.
- Als klare Empfehlung dagegen (= *negative Empfehlung*) wurde eine eindeutige Empfehlung gegen eine Intervention/ Operation o. ä. gewertet. Diese Empfehlungen sind für den Arzt/ die Ärztin ebenfalls als nützlich zu bewerten.



- Als *vorsichtige Empfehlung* wurde bezeichnet, wenn in der Übersichtsarbeit eine Empfehlung für oder gegen eine Intervention o. ä. nur unter Vorbehalt abgegeben wurde.
- Eine *bedingte Empfehlung* lag vor, wenn in dem Review eine eingeschränkte Empfehlung abgegeben wurde, d. h. die Empfehlung gilt nur unter bestimmten Voraussetzungen (beispielsweise nur für den kurzzeitigen Einsatz einer Intervention, nur für den kurzzeitigen Einsatz in RCTs oder nur für eine Subgruppe von Patienten).

#### **4.2.10 Gründe für unzureichende Empfehlungen**

Über die Empfehlungen hinaus wurden auch die Gründe für eine eingeschränkte, vorsichtige oder fehlende Empfehlung erfasst. Da hierbei oft mehrere Ursachen verantwortlich waren, wurden diese jeweils erfasst und anschließend in Gruppen eingeordnet (Mehrfachnennungen möglich).

- *keine RCTs*
- *unzureichende Studienqualität*
- *zu geringer Stichprobenumfang*
- *zu geringe Studienanzahl*
- *insuffiziente Datenlage*

#### **4.2.11 Aktualisierung**

Einige Reviews wurden Aktualisierungen (*Updates*) unterzogen. Relevant waren hierbei ausschließlich die inhaltliche Aufarbeitung des Reviews durch Aktualisierung der Rechercheergebnisse und die Anpassung des Reviews an die aktuelle Studienla-

ge. Nicht relevante Änderungen wie die Aktualisierung der Kontaktdaten oder die formale Umgestaltung des Reviews wurden nicht als Update gewertet. Diese Informationen wurden aus den Reviews unter den Rubriken *What's New* und/ oder *History* entnommen. Bei der Angabe einer inhaltlichen Änderung wurde das Review recherchiert und untersucht, ob tatsächlich ein Review-Update vorlag. Je nach Status des Reviews wurden folgende Kategorien erhoben:

- *Update*: Es konnte eine Aktualisierung zu dem jeweiligen Review gefunden werden. Innerhalb des Updates wurde eine neue Studienrecherche durchgeführt und die zusätzlichen Ergebnisse dieser Suche in das Review mit einbezogen.
- *Kein Update*: Zum Zeitpunkt der Recherche lag keine inhaltliche Aktualisierung des Reviews vor. Die durchgeführten Neuerungen bezogen sich lediglich auf nicht-substanzielle Änderungen des Reviews wie beispielsweise Änderung der Kontaktdaten oder die Konvertierung in ein neues Review-Format.

#### **4.2.12 Änderung der Konklusivität**

Innerhalb der aktualisierten Übersichtsarbeiten wurde erfasst, ob die Aktualisierung eine Änderung der Konklusivität zur Folge hatte. Hierbei wurden die Eigenangaben der Autoren unter der Kategorie *History* genutzt und das Fazit und die Empfehlung des vorangegangenen Reviews mit dem der aktualisierten Version verglichen.

- *Keine Änderung*: Es wurde eine neue Recherche betrieben, jedoch ergab sich keine Änderung in der Schlussfolgerung, da entweder keine zusätzlichen Studien eingeschlossen werden konnten oder die Schlussfolgerung sich durch Einbeziehung der neuen Daten nicht änderte.

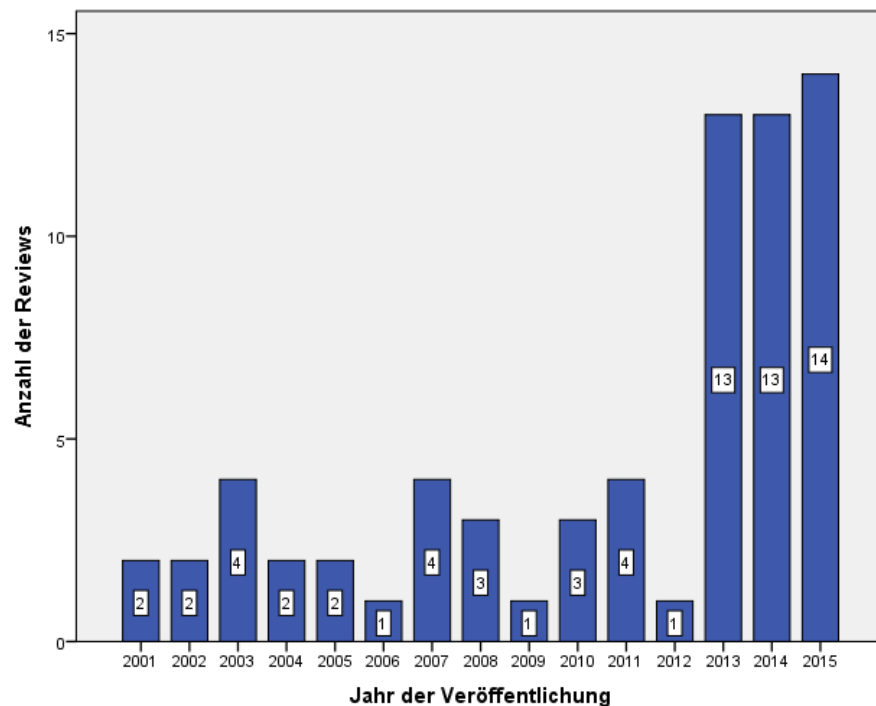
- *Änderungen, inkonklusiv*: Durch eine neue Recherche und hinzugefügte Informationen ergaben sich Änderungen im Review, jedoch blieb die Übersichtsarbeit weiterhin unverändert inkonklusiv.
- *Änderungen, partiell konklusiv*: Durch die Aktualisierung ergaben sich relevante Änderungen im Sinne einer Konversion der Konklusivität von inkonklusiv zu partiell konklusiv.
- *Änderung, konklusiv*: Das Update hatte neue Erkenntnisse geliefert und die Autoren konnten in der Folge mit den verbesserten Ergebnissen statt einer inkonklusiven oder partiell konklusiven nun eine konklusive Schlussfolgerung ziehen.

### 4.3 Datenanalyse

Alle erfassten Daten wurden zur weiteren Auswertung und graphischen Darstellung in die elektronische Datenbank IBM SPSS Statistics (IBM® Corp., Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) eingegeben. Die Ergebnisse werden als Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum angegeben. P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant definiert.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Jahr der Publikation



**Abbildung 1:** Darstellung über das Veröffentlichungsjahr analysierter Reviews

Einen Überblick über die Häufigkeiten der insgesamt 69 eingeschlossenen Cochrane Reviews im Zeitraum von 2001 bis 2015 zeigt Abbildung 1. Es ergab sich ein signifikanter Anstieg der Cochrane Reviews in den a priori gebildeten Zeitintervallen ( $p = < 0,001$ ). Es ist deutlich zu erkennen, dass die Anzahl der Veröffentlichungen eine deutliche Zunahme der Publikationen insbesondere seit dem Jahr 2013 aufweisen. Vor 2013 schwankte die Anzahl der pro Jahr publizierten Reviews nur wenig und hielt sich kontinuierlich auf einem niedrigen Niveau. Erfasst man die Anzahl der

veröffentlichten Reviews in den oben genannten, *a priori* festgelegten Jahreskategorien, zeigt sich deutlich eine Zunahme der Publikationen in dem letzten Zeitintervall von 2011 bis 2015. Der größte Anteil ( $n = 45$ , 65,2 %) der in die Analyse eingeschlossenen Arbeiten entstammte demnach dem jüngsten Zeitintervall. Die verbleibenden 24 Reviews wurden je zu gleichen Anteilen ( $n = 12$ , 17,4 %) in den weiter zurückliegenden Jahren zwischen 2006 und 2010 sowie zwischen 2001 und 2005 veröffentlicht.

### 5.1.1 Kontinent & Herkunftsland

Die folgenden Herkunftskontinente wurden bei der Analyse erhoben: Europa, Afrika, Asien, Mittelamerika, Südamerika, Australien und Ozeanien. Die meisten Reviews stammten aus Nord-Amerika ( $n = 22$ , 31,9 %); dem folgten Europa mit 19 Reviews (27,5 %) sowie Australien und Ozeanien mit je 14 Reviews (20,3 %). Weitaus weniger Veröffentlichungen entstammten den weniger entwickelten Kontinenten. Demzufolge entfielen 8 Reviews (11,6 %) auf Asien und nur 3 Reviews (4,3 %) kamen jeweils aus Südamerika und Afrika.

Bei der Analyse des Herkunftslandes rangierte Großbritannien mit 14 Reviews (20,3 %) an erster Stelle, gefolgt von Kanada und Australien auf dem zweiten Platz mit jeweils 13 Reviews (18,8 %). Die USA lag mit 9 Reviews (13,0 %) im Mittelfeld. Die verbleibenden Reviews kamen jeweils aus folgenden Ländern: Südafrika und China mit je 3 Veröffentlichungen (4,3 %), jeweils 2 Reviews (2,9 %) entstammten den Ländern Deutschland, Indien, Kolumbien und der Schweiz. An letzter Stelle standen folgende Länder mit nur einer veröffentlichten Arbeit (1,4 %): Malaysia, Saudi-Arabien, Brasilien, Niederlande, Neuseeland und Libanon.

### 5.1.2 Entwicklungsstatus des Herkunftslandes

Betrachtet man den Entwicklungsstatus des Landes, in dem die Übersichtsarbeit veröffentlicht wurde, so zeigt sich eine erwartungsgemäß ungleiche Verteilung: Es stammten signifikant mehr Reviews aus einem Industrieland ( $n = 55$ , 79,7 %, ) als aus einem Entwicklungsland ( $n = 14$ , 20,3 %) ( $p = < 0,001$ ).

### 5.2 Studien- & Teilnehmeranzahl

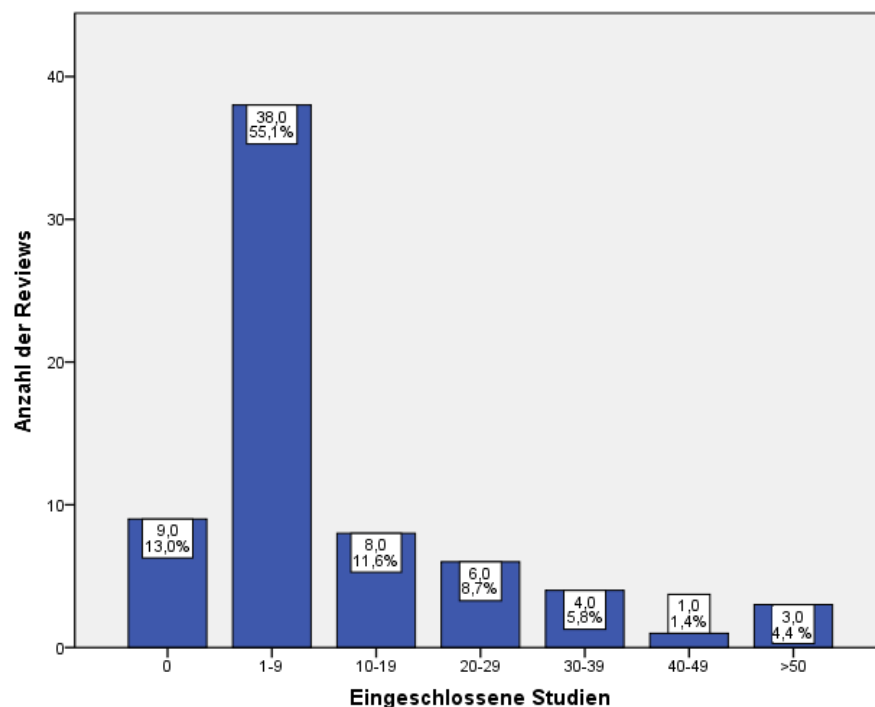


Abbildung 2: Übersicht über die Anzahl eingeschlossener Studien

In die 69 analysierten Übersichtsarbeiten wurden insgesamt 1056 Studien eingeschlossen. Die Spannweite der Studienanzahl lag bei minimal 0 und maximal 296 Studien (Mittelwert 15,3, Standardabweichung 38,2, Median 5,0,). Die mit Abstand meisten Reviews schlossen 1 - 9 Studien ( $n = 38$ , 55,1 %) in ihre Arbeit ein (Abbildung 2).

Eine detaillierte Darstellung der Anzahl und Mittelwerte der innerhalb der Reviews eingeschlossenen Studien und Teilnehmer zeigt Tabelle 2. Die Mittelwerte der eingeschlossenen Studien über die drei Zeitintervalle nahmen zu, jedoch war diese Veränderung statistisch nicht signifikant ( $p_1 = 0,949$ ;  $p_2 = 0,298$ ,  $p_3 = 0,288$ ).

**Tabelle 2:** Darstellung der eingeschlossenen Studien (a) und Teilnehmer (b) der Cochrane Reviews in den a priori gebildeten Zeitintervallen

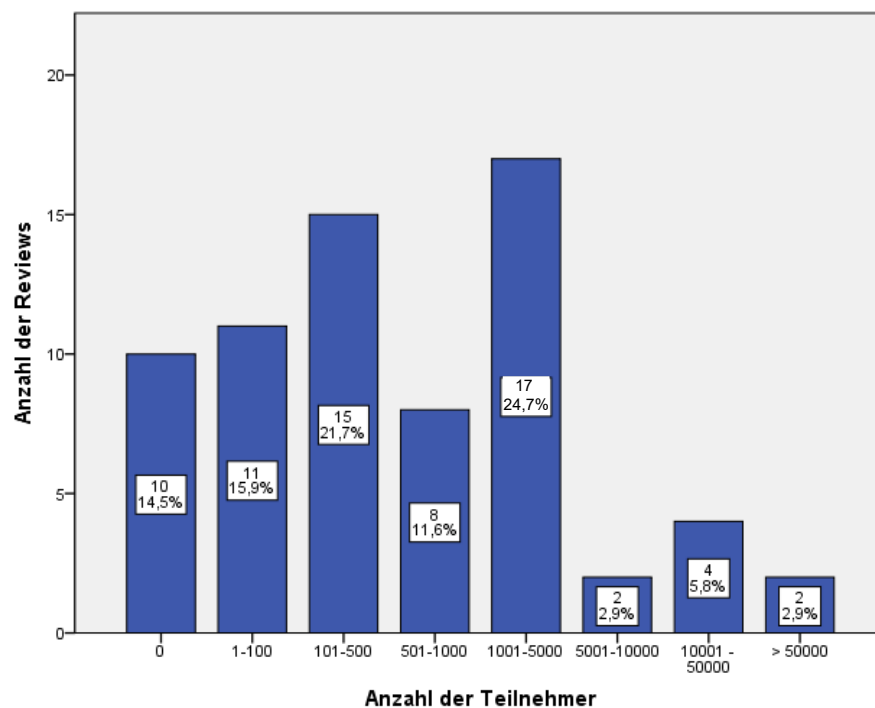
	2001 - 2005	2006 - 2010	2011 - 2015	Insgesamt
<b>Review-Anzahl</b>	12 (17,4 %)	12 (17,4 %)	45 (65,2 %)	69 (100,0%)
<b>(a) Studien</b>				
<b>Summe</b>	70 (6,6 %)	73 (6,9 %)	913 (86,5 %)	1056 (100,0 %)
<b>Mittelwert</b>	5,8	6,1	20,3	15,3
<b>Median</b>	3,5	1,5	8,0	5,0
<b>SD</b>	7,45	11,05	46,22	38,19
<b>Minimum</b>	0	0	0	0
<b>Maximum</b>	28	37	296	296
<b>p-Wert</b>	$p_1 = 0,949$	$p_2 = 0,298$	$p_3 = 0,288$	
<b>(b) Teilnehmer</b>				
<b>Summe</b>	11587 (3,7 %)	6213 (2,0 %)	296843 (94,3 %)	314645 (100,0 %)
<b>Mittelwert</b>	965,6	517,8	6596,5	4560,0
<b>Median</b>	153,0	93,0	862,0	496,0
<b>SD</b>	1610,53	958,89	14693,57	12177,84
<b>Minimum</b>	0	0	0	0
<b>Maximum</b>	5262	2872	66000	66000
<b>p-Wert</b>	$p_1 = 0,417$	$p_2 = 0,008$	$p_3 = 0,015$	

SD = Standardabweichung (standard deviation),  $p_1$  2001-2005 bis 2006-2010,  $p_2$  2006-2010 bis 2011-2015,  $p_3$  2001-2005 bis 2011-2015

Insgesamt waren in den 69 untersuchten Reviews 314.643 Studienteilnehmer involviert. Die Anzahl der Teilnehmer wies eine große Spannweite von 66.000 auf bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 66.000. Die Studien schlossen im Mittel 4560 Probanden in die Studien ein, bei einer Standardabweichung von 12.177,5, welche durch 7 Ausreißer sehr hoch war. Der Median lag bei 469 Teilnehmern. Die Analyse der Mittelwerte der Teilnehmeranzahl der untersuchten Reviews zeigte ebenfalls eine Erhöhung über die drei *a priori* definierten Zeitintervalle. Der Anstieg der Teilnehmeranzahl war vom ersten zum zweiten Zeitintervall nicht signifikant ( $p_1 = 0,417$ ). Jedoch wurde eine statistisch signifikante Zunahme der Teilnehmeranzahl von 2006 - 2010 auf 2011 - 2015 ( $p_2 = 0,008$ ) ermittelt. Außerdem zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Probandenzahl im Vergleich der Jahre 2001 - 2005 und 2011 - 2015 ( $p_3 = 0,015$ ).

Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer. Zur besseren Darstellung wurden diese in acht Gruppen sortiert. Die meisten Reviews ( $n = 17$ , 24,7 %) untersuchten demnach zwischen 1001 und 5000 Teilnehmern.





*Abbildung 3: Darstellung der Anzahl der Studienteilnehmer in den Cochrane Reviews*

### 5.3 Alter der Teilnehmer

Der größte Anteil der Reviews beinhaltete die Altersgruppe der Früh- und Neugeborenen ( $n = 25$ , 36,2 %). In knapp einem Fünftel der Arbeiten ( $n = 13$ , 18,9 %) waren die Teilnehmer zwischen 0 und 18 Jahren und deckten somit den gesamten Kindes- und Jugendbereich ab. Die Untersuchung ergab, dass 5 Reviews (7,3 %) nur Kinder unter 5 Jahren analysierten und in 3 Fällen (4,3 %) Kinder und Jugendliche der Altersgruppe 5 bis 18 Jahre eingeschlossen wurden. In einem erheblichen Anteil ( $n = 23$ , 33,3 %) waren die Arbeiten nicht allein auf Kinder bezogen, sondern schlossen sowohl Kinder als auch Erwachsene jeglichen Alters ein. Es ist zu beachten, dass hierunter auch solche Arbeiten fielen, die nur zu einem kleinen Prozentsatz Kinder

und Jugendliche einschlossen und der weitaus größere Anteil erwachsene Teilnehmer waren.

#### **5.4 Art der Intervention**

Die Reviews wurden entsprechend der Art der Intervention untergliedert. Die Untersuchung ergab, dass sich die Anzahl der Reviews hinsichtlich der Art ihrer Intervention signifikant unterschieden ( $p = <0,001$ ). Übersichtsarbeiten, die pharmakologische Therapien untersuchten waren mit 71,1 % ( $n = 49$ ) weitaus am häufigsten. Deutlich geringer repräsentiert waren Reviews zu interventionellen Therapieverfahren ( $n = 7$ , 10,1 %) sowie zu operativen Verfahren ( $n = 2$ , 2,9 %) analysiert wurden. Zweimal wurden explizit zwei verschiedene Interventionsformen miteinander verglichen (2,9 %).

Des Weiteren gab es eine heterogene Gruppe mit 9 Reviews (13,0 %), die sonstigen Therapien zugeordnet wurden. Hierunter fielen Ernährungs- und Bewegungstherapie ( $n = 4$ , 5,8 %), Trainings- und Schulungsprogramme ( $n = 2$ , 2,9 %), physikalische Verfahren ( $n = 2$ , 2,9 %) und psychologische Interventionen ( $n = 1$ , 1,4 %).

#### **5.5 Rubrik**

Die Reviews wurden anhand der vorgegebenen Einteilung in der Cochrane Datenbank ihrer Rubrik zugeordnet (Abbildung 4). Der weitaus größte Teil der Cochrane Reviews stammte aus dem Bereich der Neonatologie ( $n = 19$ , 27,6 %). Es folgten 17 Reviews (24,7 %) zu angeborenen Herzfehlern. Der große Anteil Forschungsarbeiten in den Rubriken „Neonatologie“ und „Angeborene Herzfehler“ deckte sich auch mit der überwiegenden Anzahl der Reviews mit Früh- und Neugeborenen. Vier Reviews (5,8 %) wurden zu der Kategorie „Andere“ zusammengefasst und behandelten folgende Themen: elektrische Kardioversion, alternative Heilmethoden, herzchirurgische Eingriffe und Hypothermiebehandlung.

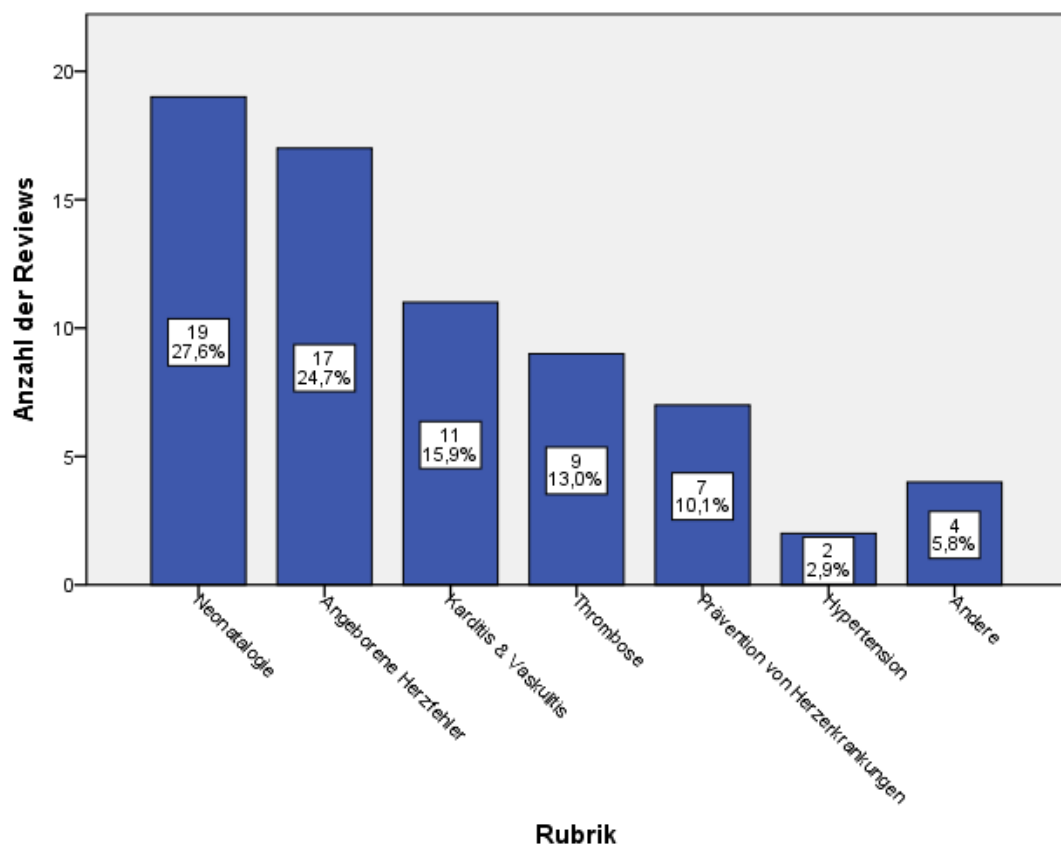


Abbildung 4: Darstellung der Reviews anhand ihrer vorgegebenen Rubrik in der Cochrane Datenbank

Besonders auffällig war, dass in den Jahren 2001 – 2010 durchgehend lediglich Themen aus drei Rubriken untersucht wurden. Diese waren „Neonatologie“, „Karditis & Vaskulitis“ und „Angeborene Herzfehler“. Erst ab dem Jahr 2011 der Analyse wurde das Spektrum um die folgenden Forschungsschwerpunkte erweitert: „Thrombose“ (n = 9, 13,0 %), „Prävention von Herzerkrankungen“ (n = 7, 10,1 %), „Hypertension“ (n = 2, 2,9 %) und Reviews aus der Kategorie „Andere“ (n = 4, 5,8 %) (siehe oben).

## 5.6 Konklusivität

Die Hauptfragestellung dieser Dissertation war die Erfassung und Bewertung der Konklusivität der Ergebnisse in den Reviews. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Konklusivität der Reviews ( $p = 0,104$ ). Beim überwiegenden Teil der analysierten Arbeiten ( $n = 29$ , 42,0 %) konnte die Fragestellung nicht oder nicht ausreichend beantwortet werden, sodass das Ergebnis inkonklusiv war. Bei 35 Arbeiten war das Ergebnis konklusiv (36,2 %) ausgefallen, die verbleibenden 15 Reviews (21,8 %) ließen lediglich eine partiell konklusive Schlussfolgerung zu. Ausführlich wird in Kapitel 5.8 darüber berichtet.

Folgende Tabelle zeigt die Entwicklung der Konklusivität der Reviews in den *a priori* definierten Zeitintervallen. Der relative Anteil Reviews mit einem inkonklusiven Ergebnis nahm zugunsten des Anteils konklusiver Reviews ab; der relative Anteil von Reviews mit einem inkonklusiven Ergebnis stagnierte zunächst auf einem Niveau von 50,0 % (2001 – 2010) und reduzierte sich schließlich auf 37,8 % (2011 – 2015). Parallel dazu stieg der relative Anteil konklusiver Reviews stetig von 25,0 % (2001 – 2005) auf 33,3 % (2006 – 2010) und letztlich auf 40,0 % (2011 – 2015). Von 2011 – 2015 waren konklusive Reviews erstmals vorherrschend. Partiiell konklusive Reviews blieben mit einem relativen Anteil um etwa 20,0 % über die gesamte Zeitspanne weitestgehend auf einem konstanten Niveau.

**Tabelle 3:** Entwicklung der Konklusivität in den *a priori* definierten Zeitintervallen

Ergebnis	2001 – 2005	2006 – 2010	2011 - 2015	Gesamt
<b>Konklusiv</b>	3 (25,0 %)	4 (33,3 %)	18 (40,0 %)	25 (36,2 %)
<b>Inkonklusiv</b>	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	17 (37,8 %)	29 (42,0 %)
<b>Partiell konklusiv</b>	3 (25,0 %)	2 (16,7 %)	10 (22,2 %)	15 (21,8 %)
<b>Gesamt</b>	12 (100 %)	12 (100 %)	45 (100 %)	69 (100 %)

Anteil in % des Jahresintervalls und Anteil am Gesamtergebnis in Klammern

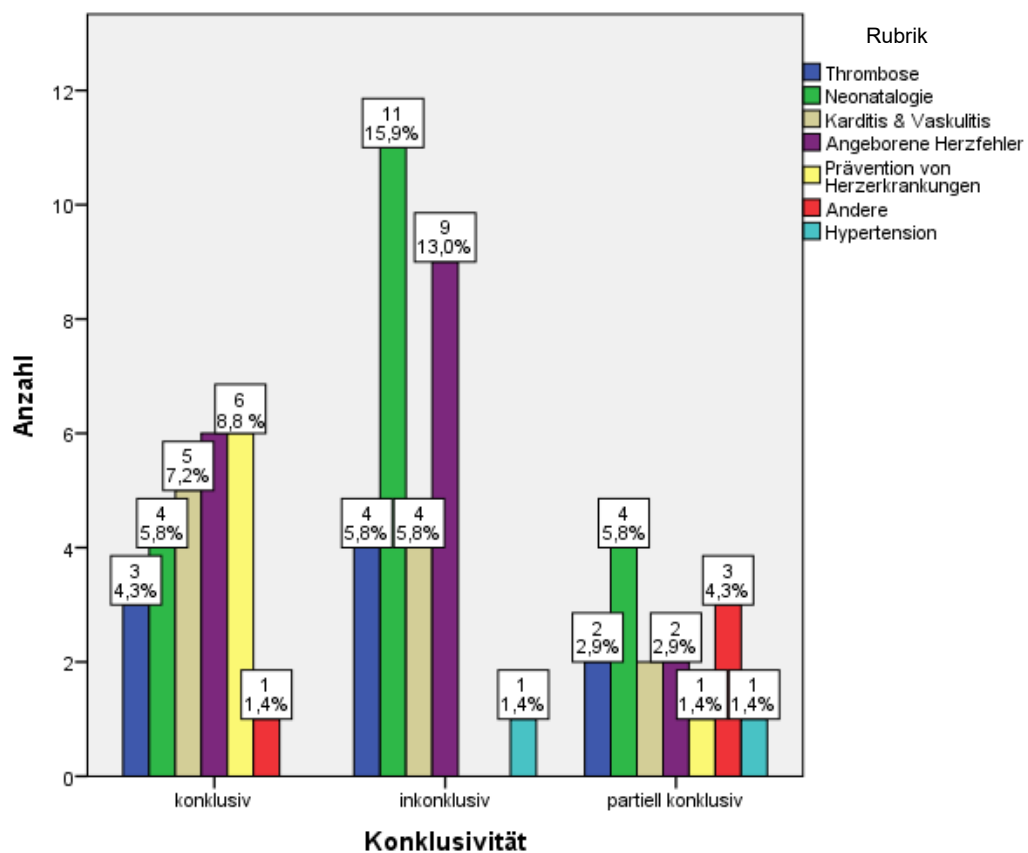


Abbildung 5: Darstellung der Konklusivität Cochrane Reviews anhand ihrer vorgegebenen Rubrik

Wie in Abbildung 5 dargestellt zeigten sich Unterschiede in der Konklusion je nach Rubrik der analysierten Cochrane Reviews. Bei den insgesamt 7 Arbeiten zur Prävention von Herzerkrankungen überwogen jene mit einem konklusiven Ergebnis ( $n = 6$ ), eine Arbeit erzielte ein partiell konklusives Ergebnis, dementsprechend konnte kein Review aus dieser Rubrik einem inkonklusiven Ergebnis zugeordnet werden. In den Bereichen „Neonatologie“ ( $n = 11$ , 15,9 %) und „Angeborene Herzerkrankungen“ ( $n = 9$ , 13,0 %) waren hingegen überwiegend inkonklusive Ergebnisse festzustellen.

## 5.7 Therapieempfehlung

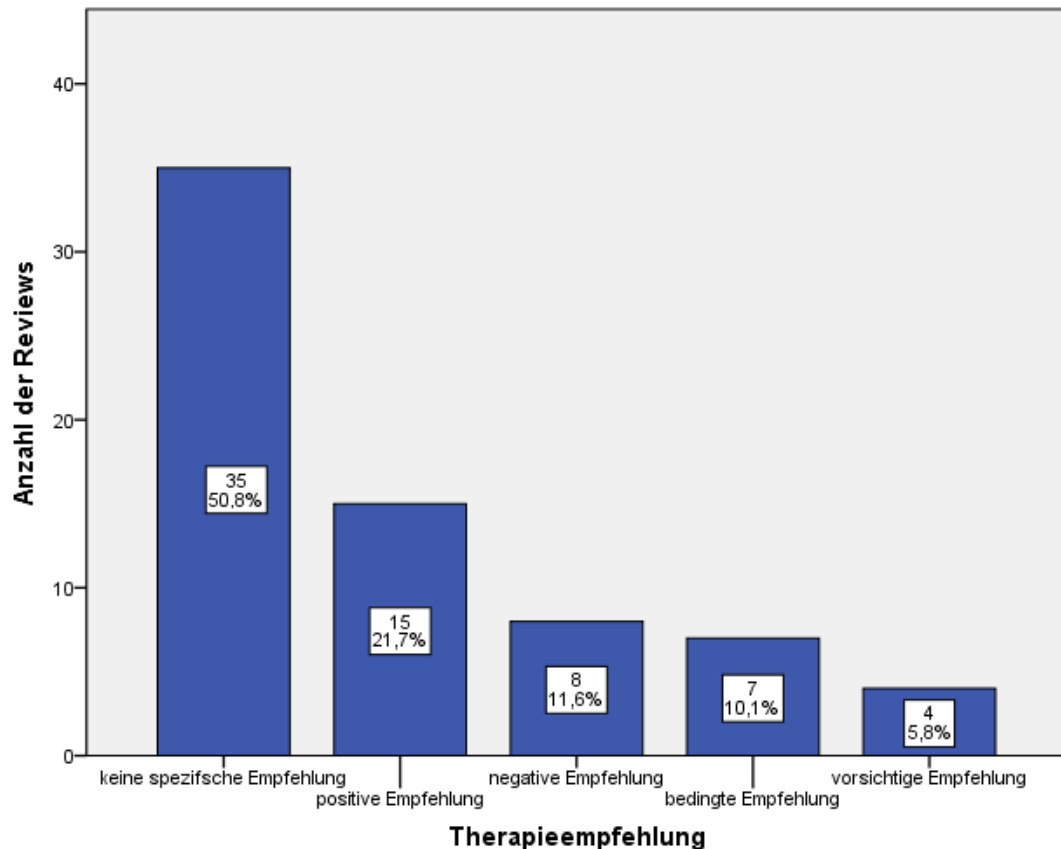


Abbildung 6: Darstellung der abgegebenen Therapieempfehlungen in den Cochrane Reviews

Die Therapieempfehlungen die sich aus den analysierten Cochrane Reviews ableiten ließen sind in Abbildung 6 dargestellt. Knapp die Hälfte der Übersichtsarbeiten ( $n = 35$ , 50,8 %) gab *keine spezifische Empfehlung* ab. Wie anhand der vielen inkonklusiven Reviews zu erwarten war, gab es auch bei den Therapieempfehlungen überwiegend keine spezifische Aussage darüber, ob und wie eine Intervention durchgeführt werden soll oder nicht. Auch Reviews, die partiell konklusiv waren, gaben teilweise keine Empfehlung bezüglich der Intervention ab. Hierauf wird später noch detaillierter eingegangen.

Ein Drittel der analysierten Reviews sprach eine klare Therapieempfehlung für oder gegen eine Intervention aus ( $n = 23$ , 33,3 %). Hierunter entfielen 15 Reviews (21,7 %) auf die Gruppe *positive Empfehlung*, aus denen eine klare positive Handlungsanleitung abzuleiten war. Oftmals wurden hier genaue Angaben über Dosis, Zeitintervalle der Medikamentengabe und Nebenwirkungen gemacht. Acht Arbeiten (11,6 %) entsprachen der Gruppe *negative Empfehlung* und plädierten klar gegen eine Intervention, beispielsweise weil eine Intervention mehr Risiken und Nebenwirkungen aufwies als positive Effekte. Hierunter fielen auch Reviews, die aufgrund mangelnden Nachweises der Effektivität der Therapie von dieser abrieten.

Insgesamt 7 Arbeiten (10,1 %) lieferten nur *bedingte Empfehlungen*. Die eingeschränkte Empfehlung ergab sich häufig daraus, dass die Datenlage bezüglich einiger wichtiger Punkte insuffizient war, wie beispielsweise fehlende Daten über Langzeiteffekte, Sicherheit und Nebenwirkungen der Interventionen. Deswegen wurden hier nur Empfehlungen für eine bestimmte Gruppe von Patienten oder unter bestimmten Bedingungen abgegeben. Vier Reviews (5,8 %) gaben eine *vorsichtige Empfehlung* für eine Intervention ab. Diese Reviews wiesen darauf hin, dass die Therapie wahrscheinlich von Nutzen sein könnte, aber eine klare Empfehlung aufgrund der zu niedrigen Evidenz nicht möglich war.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Entwicklung der Therapieempfehlungen über die Zeit. Reviews mit einer unspezifischen Therapieempfehlung nahmen über alle 3 Zeitintervalle hinweg stets die vorherrschende Stellung ein. Im ersten Zeitintervall waren nahezu alle untersuchten Reviews mit *keiner spezifischen Empfehlung* einhergegangen. Es zeigte sich jedoch, dass der prozentuale Anteil der Reviews mit *keiner spezifischen Empfehlung* zugunsten *positiver* und *negativer Empfehlungen* sowie *bedingter Empfehlungen* über die drei Zeitintervalle stetig abnahm.

**Tabelle 4:** Darstellung der Therapieempfehlungen über die a priori definierten Zeitintervalle

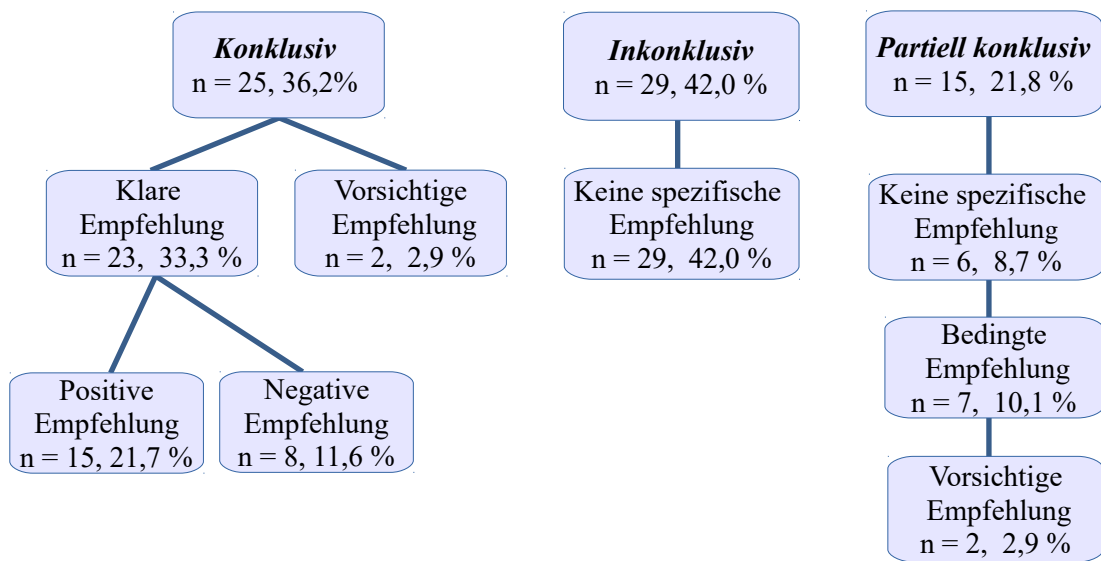
Therapieempfehlung	2001 - 2005	2006 - 2010	2011 - 2015	Gesamt
<b>Positive Empfehlung</b>	1 (8,3 %)	0 (0 %)	14 (31,1 %)	15 (21,7 %)
<b>Negative Empfehlung</b>	0 (0 %)	3 (25,0 %)	5 (11,1 %)	8 (11,6 %)
<b>Keine spezifische Empfehlung</b>	10 (83,4 %)	6 (50,0 %)	19 (42,2 %)	35 (50,8 %)
<b>Vorsichtige Empfehlung</b>	1 (8,3 %)	0 (0 %)	3 (6,7 %)	4 (5,8 %)
<b>Bedingte Empfehlung</b>	0 (0 %)	3 (25,0 %)	4 (8,9 %)	7 (10,1 %)
<b>Gesamt</b>	12 (100 %)	12 (100 %)	45 (100 %)	69 (100 %)

Anteil in % des Jahresintervalls in Klammern

Wie das Flussdiagramm (Abbildung 7) veranschaulicht, gaben nicht alle konklusiven Reviews gleichzeitig auch eine positive oder negative Empfehlung ab.

Zwei Reviews sprachen lediglich eine vorsichtige Empfehlung aus. Gründe hierfür werden in Kapitel 5.9 erörtert. Partiiell konklusive Reviews vermittelten unterschiedliche Empfehlungen. Die meisten Reviews formulierten jedoch keine eindeutigen oder nur bedingte Therapieempfehlungen. Alle als inkonklusiv eingestuften Arbeiten gingen auch gleichzeitig mit keiner eindeutigen Empfehlung einher. Dies stellte den ungünstigsten möglichen Fall dar, da das Review weder ein Ergebnis noch eine Empfehlung zuließ und somit für den Leser mit dem geringsten Nutzen verbunden ist.





**Abbildung 7:** Darstellung der Konklusivität und der resultierenden Therapieempfehlungen der Reviews

## 5.8 Gründe für unzureichende Empfehlungen

Es wurden all diejenigen Reviews analysiert, die nur eine unzureichende Empfehlung abgaben und für den Leser wenig praktische Handlungsanweisungen nach sich zogen. Hieraus ergab sich eine Summe von 46 Reviews (66,7 %). Darunter fielen Arbeiten die keine (n = 35, 50,8 %), lediglich eine bedingte (n = 7, 10,1 %) oder vorsichtige (n = 4, 5,8 %) Empfehlung abgeben konnten. Vielfach waren mehrere Gründe beteiligt, die zu der jeweiligen Entscheidung geführt haben. Die häufigsten Kritikpunkte werden nachfolgend dargestellt.

Mit Abstand am häufigsten wurde eine *insuffiziente Datenlage* als Kritikpunkt angeführt (n = 41, 59,4 %). Die Autoren konnten hierbei keine Empfehlung abgeben, da wichtige Studienergebnisse fehlten oder nur unzureichend ermittelt werden konnten z. B. Angaben zu Langzeitverläufen, Nebenwirkungen oder möglichen Komplikationen.

Des Weiteren war in 18 Fällen (26,1 %) eine *unzureichende Studienqualität* für fehlende Empfehlungen verantwortlich. Die Kategorie unzureichende Studienqualität war sehr heterogen; hierunter fielen verschiedene methodische Mängel bei der Studiererstellung wie fehlende Verblindung oder Mängel bei der Auswahl des Patientenkollektivs (beispielsweise analysierte eine Studie nur Patienten eines privaten Krankenhauses). Auch Studien mit potenziellen Bias fanden sich hier wieder, d.h. Verzerrungen der Ergebnisse durch systematische Fehler im Studiendesign oder in der Auswertung. Ebenso fielen zu weite Konfidenzintervalle in die Kategorie ungenügende Studienqualität, da sie eine zu hohe Signifikanz vortäuschten.

In etwa einem Fünftel der Fälle ( $n = 22$ , 31,9 %) war eine *zu geringe Studienanzahl* für eine evidenzbasierte Empfehlung verantwortlich. Die tatsächliche Anzahl eingeschlossener Studien betrug in diesen Fällen zwischen 0 und 5 Studien.

In 13 Fällen (18,8 %) war ein *zu geringer Stichprobenumfang* der eingeschlossenen Studien der Grund für eine unzureichende evidenzbasierte Empfehlung.

In 8 Fällen (11,6 %) konnten *keine RCTs* eingeschlossen werden und die Empfehlungen der Reviews basierten lediglich auf der Grundlage von prospektiven oder retrospektiven Studien.

Ein Großteil der Reviews ( $n = 51$ , 73,9 %) empfahl zudem weitere Forschung als Notwendigkeit um entweder aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, die lückenhafte Datenlage auszugleichen oder die Evidenz der Ergebnisse zu stärken.

Im Folgenden wird auf den Kritikpunkt *zu geringer Stichprobenumfang* näher eingegangen. Die Therapieempfehlungen der Reviews korrelierten signifikant mit der Anzahl der Teilnehmer ( $p = 0,007$ ), d.h. es zeigte sich ein Trend zu mehr klaren Empfehlungen mit steigender Teilnehmeranzahl und mehr unspezifischen Empfehlungen mit geringerer Probandenzahl. Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der eingeschlossenen Probandenzahl und der Konklusivität der Er-

gebnisse, d.h. je mehr Teilnehmer in die Reviews eingeschlossen werden konnten, desto mehr konklusive Ergebnisse konnten verzeichnet werden, umgekehrt korrelierte eine geringe Teilnehmeranzahl mit einem inkonklusiven Ergebnis ( $p = 0,022$ ). Die meisten inkonklusive Ergebnisse gingen mit einer Teilnehmeranzahl unter 500 einher. Ab einer Probandenzahl von 501 Teilnehmern ergaben sich wesentlich seltener inkonklusive Ergebnisse. Partiiell konklusive Ergebnisse waren sowohl bei geringer als auch bei höherer Probandenzahl vertreten.

## 5.9 Aktualisierung der Reviews

Für die vollständige Analyse der Reviews war außerdem von Bedeutung, ob die untersuchten Übersichtsarbeiten im Laufe der Jahre aktualisiert wurden und ob sich dadurch Änderungen der Konklusivität und Empfehlung ergaben. Die Zusammenstellung in Tabelle 5 lässt erkennen, dass sich bei über der Hälfte der Reviews ein Update ergab ( $n = 41$ , 59,4 %) und 28 Reviews (40,6 %) im Laufe der Zeit nicht aktualisiert wurden, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,148$ ). Die Anzahl der Reviews mit einem Update veränderte sich über die drei *a priori* definierten Zeitintervalle ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,339$ ). Es ließ sich feststellen, dass der relative Anteil von Reviews mit einer Aktualisierung kontinuierlich von 75,0 % (2001-2006) auf 53,3 % (2010 – 2011) sank. Umgekehrt stieg der Anteil von Reviews, die kein Update erhielten von 25,0 % (2001 – 2005) auf 46,7 % (2011 – 2015).

**Tabelle 5:** Anzahl der Updates in den *a priori* definierten Zeitintervallen

Aktualisierung	2001 – 2005	2006 - 2010	2011 - 2015	Gesamt	<i>p</i> -Wert
<b>Update</b>	9 (75 %)	8 (66,7 %)	24 (53,3 %)	41 (59,4 %)	0,339
<b>Kein Update</b>	3 (25 %)	4 (33,3 %)	21 (46,7 %)	28 (40,6 %)	
<b>Gesamt</b>	12 (100 %)	12 (100 %)	45 (100 %)	69 (100 %)	

*Anteil in % des Zeitintervalls in Klammern*

Es wurde des Weiteren untersucht, ob sich durch das Update eine inhaltliche Änderung ergab. In der überwiegenden Anzahl der Fälle ergab das Update keine wesentliche Änderung des Inhalts ( $n = 35$ , 50,7 %). In 4 Fällen (5,8 %) ergaben sich durch das Update zwar inhaltliche Änderungen, jedoch blieben die Konklusivität und die Empfehlung unverändert. Lediglich 2 Reviews (2,9 %) konnten durch ihr Update auch eine Änderung der Schlussfolgerung nach sich ziehen und die Konklusivität verbessern. Hierunter fallen ein Review, dessen Schlussfolgerung sich von *partiell konklusiv* nach *konklusiv* änderte und eine Arbeit, die vor dem Update als *inkonklusiv* und nach der Aktualisierung als *partiell konklusiv* eingestuft wurde. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass es nicht signifikant mehr Reviews mit einem Update gab und diese meistens ohne eine Änderung der Konklusivität einhergingen.

### **5.10 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse**

Zuletzt gibt die nachfolgende Tabelle 6 einen detaillierten Überblick über die eingeschlossenen Cochrane Reviews und die daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen.

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

<b>Jahr</b>	<b>Autor</b>	<b>Titel in der Cochrane Library</b>	<b>Rubrik</b>	<b>Intervention</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Empfehlung in dem Review</b>
2008	Mugford et al.	Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants	Neonatologie	Interventionell	Bedingte Empfehlung	"...ECMO can only be recommended on clinical grounds i.e. where it can be used to stabilise a baby thought to be potentially viable but failing more conventional support."
2010	Bassler et al.	Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn	Neonatologie	Pharmakologisch	Bedingte Empfehlung	"...use should be restricted within the context of RCTs."
2010	Fowlie et al.	Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Bedingte Empfehlung	"...decision to use prophylactic indomethacin will depend on the values that families and clinicians attach to the short term benefits."
2011	Shah et al.	Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates	Neonatologie	Pharmakologisch	Bedingte Empfehlung	"..its use should be restricted within the context of randomised controlled trials."
2014	Akl et al.	Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer	Thrombose	Pharmakologisch	Bedingte Empfehlung	"...decision...should balance the benefits and harms and integrate the patient's values and preferences for outcomes and management options"

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2014	Villar et al.	Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic Trypanosoma cruzi infection	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Bedingte Empfehlung	"...TT with NFTMX or BZD should be offered to patients after individualised discussion of the persisting uncertainties and a medical appraisal of the risk-benefit ratio."
2015	Dempsey et al.	Standardised formal resuscitation training programmes for reducing mortality and morbidity in newborn infants	Neonatologie	Sonstige	Bedingte Empfehlung	"SFNRT...in developing countries, results in a reduction of early neonatal ...mortality"
2001	Osborn et al.	Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...not allow any firm conclusions...whether or when volume or dopamine should be used in preterm infants."
2001	Brion et al.	Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...review does not provide enough conclusive evidence to support the administration of furosemide..."
2002	Mayosi et al.	Interventions for treating tuberculous pericarditis	Karditis & Vaskulitis	Vergleich	Inkonklusiv	"...requires large placebo controlled trials."
2003	O'Donnell et al.	Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth	Neonatologie	Interventionell	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to determine the safety and efficacy of PEEP during positive pressure ventilation at neonatal resuscitation."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2003	Subhedar et al.	Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...absence of data confirming long term benefit and safety...no firm recommendations can be made..."
2003	Cooke et al.	Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"Further studies are required to determine the long term benefits or harms of closing a PDA..."
2004	Jardine et al.	Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...lack of evidence...to determine whether the routine use of albumin infusion...reduces mortality or morbidity..."
2004	Osborn et al.	Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"The question of whether volume expansion should be given before or in addition to inotropes in preterm infants with cardiovascular compromise has not been answered."
2005	Grein et al.	Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation	Neonatologie	Interventionell	Inkonklusiv	"...no evidence...to evaluate the relative efficacy and safety of the laryngeal mask airway (LMA) compared with bag-valve-mask ventilation..."
2005	Tan et al.	Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...we are unable to make any recommendations for clinical practice."
2006	Baumer et al.	Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...until good quality RCTs are carried out, the existing evidence from RCTs does not permit any recommendation."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2007	Ho et al.	Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...no evidence of benefit or harm in the use of magnesium sulfate for PPHN."
2007	Osborn et al.	The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow	Neonatologie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"It is unclear what is the most effective strategy for improving the cardiovascular status of immature infants..."
2008	Görk et al.	Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...data was found to be insufficient to draw conclusions..."
2009	Frobel et al.	Beta-blockers for congestive heart failure in children	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...not enough data to recommend or discourage the use of beta-blockers..."
2010	Schmölzer et al.	Respiratory function monitoring to reduce mortality and morbidity in newborn infants receiving resuscitation	Neonatologie	Interventionell	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to determine the efficacy and safety of a respiratory function monitor..."
2013	Liu et al.	Herbal medicines for viral myocarditis	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...effectiveness and safety of herbal medicines in suspected viral myocarditis is uncertain."
2013	Gois et al.	Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients	Hypertension	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to recommend the use of allopurinol or other hypouricemic drug..."



**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2013	Schoot et al.	Systemic treatments for the prevention of venous thromboembolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters	Thrombose	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...we are not able to provide recommendations for clinical practice."
2013	Shivanna et al.	Vasopressin and its analogues for the treatment of refractory hypotension in neonates	Neonatalogie	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to recommend or refute the use of vasopressin or its analogues..."
2013	Scholefield et al.	Hypothermia for neuroprotection in children after cardiopulmonary arrest	Andere	Sonstige	Inkonklusiv	"...unable to make any recommendations for clinical practice."
2013	Lane et al.	Psychological interventions for depression in adolescent and adult congenital heart disease	Angeborene Herzfehler	Sonstige	Inkonklusiv	"...we have not been able to identify any trials showing the effectiveness of non-pharmacological treatments...well-designed randomised controlled trial is needed"
2013	Malviya et al.	Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in pre-term infants	Angeborene Herzfehler	Vergleich	Inkonklusiv	"...data are insufficient...to make a conclusion..."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2014	Avila et al.	Different unfractionated heparin doses for preventing arterial thrombosis in children undergoing cardiac catheterization	Thrombose	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...limitations of the current evidence...unable to determine the effects of different dosing regimens of unfractionated heparin..."
2014	Shah et al.	Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children	Thrombose	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...available data are inconclusive and further research is needed..."
2014	Bizzarro et al.	Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...impossible to draw any valid conclusions about treatment effect at this time."
2014	Brandão et al.	Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheterization-related thrombosis in children	Thrombose	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...quality of the evidence was low...hampering any conclusions..."
2014	Wilkinson et al.	Red cell transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease	Prävention	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to assess the impact of red cell transfusion..."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2014	Schmölzer et al.	Techniques to ascertain correct endotracheal tube placement in neonates	Neonatologie	Sonstige	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to determine the most effective technique for the assessment of correct ETT placement..."
2015	Lingappan et al.	Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in neonates	Neonatologie	Interventionell	Inkonklusiv	"...insufficient evidence to recommend or refute the use of videolaryngoscopy..."
2015	Ells et al.	Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents	Prävention	Operativ	Inkonklusiv	"...results do not provide enough data...highlights the lack of RCTs in this field."
2015	Cilliers et al.	Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"New randomised controlled trials in patients with acute rheumatic fever are warranted..."
2015	Desborough et al.	Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery	Andere	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"Overall the evidence from randomised controlled trials for the safety and efficacy of prophylactic transfusion of FFP for cardiac surgery is insufficient."
2015	Jull et al.	Honey as a topical treatment for wounds	Andere	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"...evidence...is of low or very low quality and does not form a robust basis for decision making."
2015	Ohlsson et al.	Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Inkonklusiv	"Further research...is needed before recommendations for practice can be stated."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2007	Hodson et al.	Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Negative Empfehlung	"...no indication for CMV IgG or IgG in the prophylaxis of CMV disease in recipients of solid organ transplants..."
2007	Herrera et al.	Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Negative Empfehlung	"...prolonged course of indomethacin cannot be recommended for the routine treatment of PDA..."
2008	Mosalli et al.	Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants	Angeborene Herzfehler	Operativ	Negative Empfehlung	"...prophylactic surgical therapy is not indicated..."
2011	Ibrahim et al.	Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants	Neonatologie	Pharmakologisch	Negative Empfehlung	"...neither dexamethasone nor hydrocortisone can be recommended for routine use in preterm hypotension."
2011	Ohlsson et al.	Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/ or low birth weight infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Negative Empfehlung	"Current evidence does not support the use of ibuprofen for prophylaxis of PDA."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2013	Hao et al.	Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke	Angeborene Herzfehler	Interventionell	Negative Empfehlung	"...routine use of rTMS for patients with stroke is not recommended until its efficacy is verified in highquality, large-scale RCTs."
2014	Di Nisio et al.	Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy	Thrombose	Pharmakologisch	Negative Empfehlung	"...routine prophylaxis in ambulatory cancer patients cannot be recommended before safety issues are adequately addressed."
2015	Robinson et al.	Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Negative Empfehlung	"Until higher-quality studies demonstrate benefit...use of IVIG for presumed viral myocarditis should not be included as part of routine practice."
2003	"Oates-Whitehead et al."	Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"...should be treated with high dose intravenous immunoglobulin (2gm/kg single dose) within 10 days of onset of symptoms."
2011	Waters et al.	Interventions for preventing obesity in children	Prävention	Sonstige	Positive Empfehlung	"...Curriculum on healthy eating,...More sessions for physical activity...Improved nutritional quality of foods...Creating an environment that support children eating nutritious foods and being active...Providing support for teachers...Engaging with parents to support activities in the home setting..."""

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2012	Wolfenden et al.	Interventions for increasing fruit and vegetable consumption in children aged 5 years and under	Prävention	Sonstige	Positive Empfehlung	"Behavioural interventions...all have merit, and...would contribute greatly to the available evidence base to inform practice"
2013	Massel et al.	Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves	Thrombose	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"The effectiveness of low-dose aspirin (100 mg daily) appears similar to higher-dose aspirin and dipyridamole...a daily aspirin dose of 100 mg or less seems to be associated with a lower risk of major bleeding."
2013	Hodson et al.	Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"Previous treatment guidelines...were too narrow...most patients and clinicians...are likely to use CMV prophylaxis with antiviral medications across all risk categories..."
2013	Barrera et al.	Thromboprophylaxis for trauma patients	Thrombose	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"...thromboprophylaxis for preventing DVT in severe trauma patients is recommended"
2013	Dobbins et al.	School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18	Prävention	Sonstige	Positive Empfehlung	"...school-based physical activity interventions ... should continue and be encouraged by public health...should be focused on fostering positive attitudes toward physical activity and should be geared toward the developmental level of students...Teachers and school staff should encourage children...Parental involvement could be an integral part...Public health staff should work in collaboration with Teachers..."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2014	Adams et al.	Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin	Prävention	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"Rosuvastatin lowers lipid parameters in a dose-related fashion that is similar to but more potent than atorvastatin..."
2014	Bellet al.	Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in pre-term infants	Neonatologie	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"...most prudent prescription for water intake of premature infants would seem to be careful restriction of water intake..."
2014	Sachdeva et al.	Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis	Thrombose	Sonstige	Positive Empfehlung	"...GCS should be considered in all surgical patients at risk of development of DVT unless they have specific contraindications."
2015	Hsu et al.	Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation	Angeborene Herzfehler	Interventionell	Positive Empfehlung	"...all PAVMs amenable to embolisation should be treated and that surgery is to be reserved for individuals with PAVMs that are not amenable to embolisation."
2015	Lewis et al.	Anaesthetic and sedative agents used for electrical cardioversion	Andere	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"...no evidence to indicate that current anaesthetic practice for cardioversion should change"
2015	Ohlsson et al.	Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"Either ibuprofen or indomethacin can be used to close a PDA."

**Tabelle 6:** Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen<sup>53-121</sup>

2015	Adams et al.	Lipid-lowering efficacy of atorvastatin	Prävention	Pharmakologisch	Positive Empfehlung	"Atorvastatin has a dose-response effect similar to that of rosuvastatin, but it is at least three-fold less potent than Rosuvastatin..."
2015	Hooper et al.	Effects of total fat intake on body weight	Prävention	Sonstige	Positive Empfehlung	"...reduce total fat intake in populations where mean total fat intake is 30 % or more of energy."
2002	Manyemba et al.	Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Vorsichtige Empfehlung	"Even though trials in this review were of poor quality, the evidence is quite strong and it is reasonable to promote current guidelines which are based on this evidence..."
2013	Chen et al.	Corticosteroids for viral myocarditis	Karditis & Vaskulitis	Pharmakologisch	Vorsichtige Empfehlung	"... Cardiac function may be improved by applying corticosteroids, but this needs to be interpreted with caution..."
2014	Chaturvedi et al.	Pharmacological interventions for hypertension in children	Hypertension	Pharmakologisch	Vorsichtige Empfehlung	"...low-quality evidence of a modest lowering effect on blood pressure...agents appear safe, at least in the short term."
2015	Burkhardt et al.	"Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease "	Angeborene Herzfehler	Pharmakologisch	Vorsichtige Empfehlung	"...existing data on the prophylactic use of milrinone has to be viewed cautiously..."



## 6 Diskussion

Laut der Arbeit von Gonzalés de Dios et al. gibt es einen Mangel an umfassenden Reviews aus dem Bereich der pädiatrischen Kardiologie.<sup>122</sup> Demnach war es Ziel dieser Arbeit, eine systematische Analyse aller veröffentlichten Cochrane Reviews aus dem Bereich der pädiatrischen Kardiologie zu erstellen. Das Ziel von Metaanalysen ist es, dem Kliniker im Alltag verlässliche Informationen in Hinblick auf potenzielle Risiken oder den Nutzen einer spezifischen medizinischen Intervention zu geben (diagnostisch, therapeutisch (interventionell, operativ, pharmakologisch, etc.)).

Es wurde die Anzahl der Studien nach drei *a priori* definierten Zeitintervallen (2001 - 2005, 2006 - 2010, 2011 - 2015) ermittelt. Positiv ist festzustellen, dass die Anzahl der Veröffentlichungen im pädiatrisch kardiologischen Bereich über die Jahre stetig zunahm. In den Jahren 2006 und 2012 wurde nur 1 Review im pädiatrisch kardiologischen Bereich veröffentlicht, wohingegen im Jahr 2015 das Maximum der Veröffentlichungen mit 14 Reviews erreicht wurde. Allgemein ist im Bereich der Pädiatrie eine starke Zunahme von Forschungsarbeiten zu erkennen, was sich auch mit dem Ergebnis einer weiteren Arbeit unserer Arbeitsgruppe deckt, wonach auch bei Reviews im Bereich der Alternativ- und Komplementärmedizin in der Pädiatrie ein positiver Trend hinsichtlich der Anzahl veröffentlichter Publikationen verzeichnet wurde.<sup>123</sup> Dies ist sicherlich unter anderem auch der zunehmend komplexen und hoch spezialisierten medizinischen Versorgung von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen geschuldet.

Die Analyse der Herkunft der Reviews und die Frage nach der Verteilung der Veröffentlichungen in Industrie- und Entwicklungsländern ergab, dass knapp 80 % der Reviews aus Industrienationen stammten und nur ein Fünftel der Arbeiten aus Entwicklungsländern. Dieser Unterschied war zwar signifikant jedoch aufgrund der vorhandenen schlechteren Rahmenbedingungen in Entwicklungsländern zu erwarten. Defi-

nitionsgemäß herrschen in Entwicklungsländern Armut, Mangel- und Unterernährung, eine hohe Analphabetisierungsrate und mangelhafte Bildungsmöglichkeiten sowie eine hohe Arbeitslosigkeit und eine unzureichende medizinische Versorgung mit hoher Kindersterblichkeit; folglich besitzt Forschung in in diesen Ländern einen anderen Stellenwert und Chancen als in Industrienationen.<sup>124</sup> Obwohl die Länder mit dem höchsten Anteil an Kindern in Afrika leben, stammten nur 3 Reviews (4,3 %) der Analyse aus diesem Kontinent.<sup>125</sup> In Übereinstimmung mit einer weiteren Publikation unserer Arbeitsgruppe, besteht folglich weiterhin ein großer Bedarf an hochqualitativen Studien aus Entwicklungsländern.<sup>126</sup> Vor allem weil Kinder unter 15 Jahren weltweit ein Viertel der Weltbevölkerung darstellen und die meisten von Ihnen in Entwicklungsländern leben, im Niger waren 2017 etwa 50 % der Bevölkerung Kinder unter 15 Jahren.<sup>125,127</sup>

Der hohe Anteil an britischen Reviews liegt möglicherweise an den Wurzeln der Cochrane Collaboration, die in Großbritannien liegen, und dem hohen Anteil der weltweit 52 Review-Gruppen, von denen die meisten ihren Sitz in Großbritannien haben, wohingegen sich nur zwei Review-Gruppen in Deutschland befinden.<sup>51</sup> Entgegen den Erwartungen lagen Deutschland und die Schweiz zusammen mit Entwicklungsländern wie Indien und Kolumbien mit je 2 (2,9 %) Publikationen auf einem Rang, folglich besteht ein Aufholbedarf, der mit gezielten Investitionen in die pädiatrisch kardiologische Forschung hier zu Lande gefördert werden könnte.

Bei der Analyse der Studien- und Teilnehmeranzahl in den eingeschlossenen Reviews konnte gezeigt werden, dass über die Hälfte der Reviews (n = 38, 55,1 %) im Mittel zwischen 1 – 9 Studien einschlossen. Mit der Zeit entwickelte sich die Anzahl der einbezogenen Studien nicht signifikant. Die Patientenzahl lag in den meisten Fällen zwischen 1001 und 5000 (n = 17, 24,7 %), gefolgt von Reviews mit insgesamt 101 - 500 Probanden (n = 15, 21,7 %). Lediglich zwei Reviews (2,9%) enthielten große Studienpopulationen von über 50.000 Teilnehmern. In zehn Arbeiten

(14,5 %) konnte keine einzige Studie in das Review einbezogen werden. Obwohl die Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer im Laufe der Jahre von 2011 - 2015 ( $p = 0,015$ ) signifikant anstieg, besteht dennoch ein Bedarf an Studienteilnehmern und großen RCTs im Bereich der pädiatrischen Kardiologie. Dies deckt sich mit einem häufig genannten Grund für die Inkonklusivität von Reviews, bei dem die geringe Teilnehmeranzahl in den eingeschlossenen Studien für eine unzureichende Evidenz verantwortlich gemacht wird. Deshalb sollte wie in der Literatur empfohlen, die optimale Fallzahl für eine Studie vorab genau ermittelt werden, sodass eine mangelhafte Evidenz der Studie aufgrund zu geringer Teilnehmeranzahl vermieden wird.<sup>128</sup>

Betrachtet man die Altersstruktur der Teilnehmer war ein Drittel der Reviews nicht allein auf Kinder bezogen, sondern diese schlossen sowohl Kinder als auch Erwachsene jeglichen Alters mit ein, was eine potenzielle Limitation dieser Arbeit darstellt. Vor allem die Rubriken „Thrombose“ und „Karditis & Vaskulitis“ wurden vornehmlich an Studienteilnehmern des gesamten Alterskollektivs durchgeführt, was deren Aussagekraft für die pädiatrische Kardiologie einschränkt. Erfreulich ist, dass die meisten Reviews Früh- und Neugeborene untersuchten ( $n = 25$ , 36,2 %) und somit ein besonders sensibles Patientenkollektiv abdeckten. In Deutschland werden jährlich über 60.000 Frühgeborene, darunter 9000 mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g geboren.<sup>129</sup> Somit ist es naheliegend, dass hier weiterhin ein großes Forschungsinteresse besteht. Zu einem Fünftel wurden pädiatrisch kardiologische Themen am gesamten Kollektiv der Kinder von 0 bis 18 Jahren untersucht. Hingegen wurden 10 von insgesamt 17 Arbeiten zum Thema „Angeborene Herzfehler“ explizit an Neonaten durchgeführt. Derzeit herrscht insbesondere bei der Transition vom Kindes- in das Erwachsenenalter eine Unterversorgung an kardiologischen Studien; dies lässt sich auch durch diese Arbeit bestätigen.<sup>130</sup> Zudem kam eine aktuelle Studie des nationalen Registers für angeborene Herzfehler zu dem Ergebnis, dass insbesondere Jugendliche mit angeborenen Herzfehlern ihren Gesundheitszustand unterschätzen; vermutlich spielen Angst vor einer möglichen Stigmatisierung durch Schwäche oder

Krankheit und der damit verbundenen Ausgrenzung bei den Jugendlichen eine Rolle für die Fehleinschätzung.<sup>131</sup> Wohingegen die derzeitige Versorgungslage bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland gut ist, ist nur noch ein Viertel der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern fachspezifisch angebunden.<sup>132</sup> Die Versorgung und Betreuung der angeborenen Herzfehler scheint insbesondere in der Transitionszeit aus verschiedenen Gründen einzubrechen.<sup>132</sup> Da in der Transitionsphase besondere Bedürfnisse in den Vordergrund treten (Pubertät, Berufsalltag, Schwangerschaft mit angeborenem Herzfehler) sollte bei der zukünftigen Forschung zu angeborenen Herzfehlern explizit auf das junge Patientenkollektiv mehr Aufmerksamkeit gerichtet werden. Dabei gilt es weiterhin mögliche letale Komplikationen und Langzeitprobleme der angeborenen Herzfehler wie Arrhythmien, Herzinsuffizienzen und infektiöse Endokarditis sowie das Risiko der maternalen Sterblichkeit bei Schwangerschaften von Müttern mit angeborenen Herzfehlern zu minimieren.<sup>132</sup>

Weiterhin war die Verteilung der Rubriken innerhalb der Reviews von Interesse. Hierbei konnten wir feststellen, dass die Bereiche „Neonatalogie“ (n = 19, 27,6 %) und „Angeborene Herzfehler“ (n = 7, 24,7 %) zusammen über die Hälfte des Forschungsbereichs der pädiatrischen Kardiologie abdeckten. Dies verhielt sich konsistent mit dem hohen Anteil an Reviews mit Früh- und Neugeborenen als Teilnehmer, was auf ein besonderes Forschungsinteresse dieser beiden Bereiche hindeutet. Dies ist erfreulich, da insbesondere in der Neonatalogie und in der pädiatrischen Intensivmedizin von einem Off-Label-Gebrauch bei Arzneimitteln von etwa 90 % ausgegangen wird.<sup>133</sup> Eine detaillierte Analyse der insgesamt 19 Arbeiten aus der Rubrik „Neonatalogie“ zeigt, dass der Schwerpunkt in der neonatologischen Notfall- und Intensivmedizin (n = 8/19) liegt. Dies ist positiv, da diese Fachdisziplin eine besondere Herausforderung für Ärzte, Pflegepersonal und Eltern darstellt. Der hier ausgemachte Forschungsschwerpunkt (n = 17/69) „Angeborene Herzfehler“ ist möglicherweise mit der hohen Prävalenz dieser Erkrankung verbunden, wonach in Deutschland mehr als 300.000 Menschen mit angeborenem Herzfehler leben und jedes 100. Neugebore-

ne mit einem Herzfehler geboren wird.<sup>134</sup> In den Jahren 2001 – 2010 bedienten die Reviews vornehmlich Themen aus drei Rubriken: Neonatologie, Karditis & Vaskulitis und Angeborene Herzerkrankungen. Erst ab dem Jahr 2011 wurde das Forschungsspektrum deutlich zu Gunsten von vier weiteren Rubriken, unter anderem „Thrombose“ und „Prävention von Herzerkrankungen“, erweitert. Insgesamt ein Zehntel der Reviews beschäftigt sich mit der Prävention von Herzerkrankungen, was aufgrund der zunehmenden kardialen Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes Mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Zukunft besonders wertvoll ist.<sup>135</sup> Bei einem hier untersuchten großen Review über Interventionen zur Gewichtsreduktion bei Kindern gab es Hinweise, dass generell die Dauer der Intervention für deren Erfolg wichtig erscheint, wohingegen bei Interventionen unter 12 Monate Laufzeit kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte.<sup>74</sup> Zukünftige Studien zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten daher auf einen langfristigen Zeitraum ausgerichtet sein. Es konnte lediglich ein Review mit dem Titel „Anaesthetic and sedative agents used for electrical cardioversion“ zum Thema Herzrhythmusstörungen extrahiert werden. Es handelte sich hierbei um eine Untersuchung an Probanden über 16 Jahren zur Analgesie und Sedierung bei elektrischer Kardioversion, die zu dem Schluss kam, dass die zur Zeit verwendeten Medikamente wie Propofol, Etomidat, Thiopental, Sevofluran, Midazolam und Diazepam die besten für diese Behandlung geeigneten Medikamente sind.<sup>53</sup>

Weiterhin erfolgte die Gliederung nach der Art der Intervention der Cochrane Reviews. Hierbei war auffällig, dass der mit Abstand größte Anteil der Reviews (n = 49, 70,1 %) pharmakologische Themen untersucht. Analog dazu waren in anderen Veröffentlichungen dieser Arbeitsgruppe medikamentöse Themen ebenfalls führend.<sup>123,136–</sup>

<sup>138</sup> Es gibt Wissenschaftler, die der Industrie und Wirtschaft eine bewusste Beeinflussung großer Metaanalysen und Studienergebnisse vorwerfen um Leitlinien und EbM zu ihren Gunsten auszunutzen.<sup>139–142</sup> Beispielsweise kann es durch die selektive Identifikation positiver Studien zu irreführenden Ergebnissen kommen. So konnte nach-

gewiesen werden, dass Studien die einen Erfolg nachweisen häufiger zitiert werden als jene, die keinen Effekt darlegen.<sup>143</sup> Umso wichtiger ist die Sicherstellung unbeflusster finanzieller Rahmenbedingungen für pädiatrische Studien, damit die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen unabhängig vom Endergebnis ist. Unsere Analyse ergab außerdem, dass Reviews zu interventionellen und operativen Therapieansätzen mit 7 bzw. 2 Reviews stark unterrepräsentiert waren und folglich keine ausreichende Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen gegeben ist. Dies deckte sich mit dem Ergebnis einer Studie von J. Sutherell, wonach über 60 % der pädiatrischen Patienten in der interventionellen Kardiologie nach einem Off-Label-Schema behandelt werden.<sup>144</sup> Demnach bestehen aktuell Defizite bei evidenzbasierten interventionellen und operativen Therapien in der pädiatrischen Kardiologie. Möglicherweise liegt die Begründung hierfür an einem höheren Aufwand und Risiko bei Studien im interventionellen bzw. operativen Bereich bei Kindern. Es gibt spezialisierte Datenbanken, die zu operativen Therapien bei Kindern mit Herzerkrankungen informieren und gegebenenfalls mehr Ergebnisse liefern als die hier analysierte Cochrane Library; zu denen zählen u.a. die „Society of Thoracic Surgeons“, die „European Association for Cardio-Thoracic Surgery“ und die „Central Cardiac Audit Database“.<sup>145</sup>

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit lag auf der Ermittlung des Anteils an konklusiven Arbeiten und Therapieempfehlungen, die aus den Reviews abgeleitet werden konnten. Unsere Analyse ergab, dass insgesamt betrachtet ein erheblicher Anteil an Cochrane Reviews im pädiatrisch kardiologischen Bereich die Fragestellung des Reviews nicht ausreichend beantworten konnte und somit inkonklusiv blieb ( $n = 29$ , 42,0 %). Erfreulicherweise zeigte sich nach anfänglicher Stagnation des relativen Anteils inkonklusiver Cochrane Reviews bei 50,0 % (2001 - 2010) ein Trend zu einem Rückgang inkonklusiver Reviews in den letzten Jahren (2011 – 2015). Dies stand im Gegensatz zu dem Ergebnis einer Analyse von Cochrane Reviews in den Bereichen Neuropädiatrie und Neonatologie, in der die Anzahl inkonklusiver Reviews über die Jahre zunahm.<sup>136,146</sup> Parallel dazu stieg auch der relative Anteil kon-

klusiver Reviews in der pädiatrischen Kardiologie stetig von 25,0 % (2001 – 2005) auf schließlich 40,0 % (2011 – 2015) an. Damit einhergehend konnte dazu auch ein signifikanter Anstieg der eingeschlossenen Probandenzahl verzeichnet werden.

Weiterhin ist es nennenswert, dass der relative Anteil an Cochrane Reviews mit „keiner spezifischen Empfehlung“ sich über die Jahre 2001 – 2015 nahezu halbierte (von 83,3 % auf 42,2 %) während die Summe der Cochrane Veröffentlichungen insgesamt zunahm. Die meisten Reviews verwiesen bei mangelnder Konklusivität auf eine unzureichende Studienlage und forderten vermehrte Forschungsaktivität ein. Wie beispielsweise bei einem Review zur Erforschung von heparinbeschichteten Kathetern zur Verlängerung der Durchlässigkeit von zentralen Venenkathetern bei Kindern, der zwei kleine Studien zu dem Thema finden konnte und zu dem Fazit kommt: „Die Evidenz der Studienlage ist gering und es besteht ein Bedarf an weiteren, multizentrischen RCTs.“.<sup>147</sup>

Ein Beispiel partieller Konklusivität ist der Review von Osborn et al. „Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants“, welcher den Effekt von Dopamin versus Albumin bei Frühgeborenen auf deren Morbidität und Mortalität untersucht.<sup>73</sup> Es konnte gezeigt werden, dass keine der beiden Substanzen gegenüber der anderen in Hinblick auf die Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen überlegen war. Die Frage jedoch, ob und wann eine Intervention mit Dopamin oder Volumeninfusion bei Frühgeborenen erfolgen sollte, blieb unbeantwortet. Folglich wurde das Review als „partiell konklusiv“ bewertet, die Autoren gaben außerdem keine spezifische Empfehlung ab, da sich die Ergebnisse lediglich auf zwei kleine Studien bezogen. Ein weiteres Beispiel für partiell konklusive Ergebnisse und ausbleibende Handlungsanleitung ist die Übersichtsarbeit „Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants“ von Cooke et al., welche eine signifikante Verringerung der Rate an symptomatischen Ductus arteriosus bei Frühgeborenen unter Indomethacin feststellen konnte.<sup>82</sup> Aufgrund

von fehlenden Daten zu Langzeiteffekten ließen die Ergebnisse jedoch auch hier keine Empfehlung zu Therapieansätzen zu.

Die Ergebnisse dieser Dissertation deckten sich mit den Cochrane Review Analysen anderer pädiatrischer Fachbereiche unserer Arbeitsgruppe, welche ebenfalls einen substanziellen Anteil an inkonklusiven Cochrane Reviews in der Neuropädiatrie (26,8 %), der pädiatrischen Gastroenterologie (27,9 %) und der Komplementär- und Alternativmedizin bei Kindern (66,9 %) aufzeigen konnten.<sup>137</sup> Eine zurückliegende Analyse von Cochrane Reviews in der Neonatologie konnte nahezu den gleichen Anteil inkonklusiver Reviews (46,6 %) identifizieren wie die hier erarbeitete Analyse im pädiatrisch kardiologischen Bereich (42,9 %). Dies könnte zumindest zum Teil an der relevanten Überschneidung beider Themenbereiche liegen und festigt das Ergebnis dieser Arbeit.<sup>146</sup> Besonders unbefriedigend war die häufige Beobachtung unspezifischer Empfehlungen bei Reviews aus den Bereichen „Angeborene Herzfehler“ und „Neonatologie“, die zu jeweils etwa zwei Dritteln inkonklusiv waren.

Insgesamt konnten 25 von 69 Reviews (32,0 %) mit einem konklusiven Ergebnis ermittelt werden, welche die Fragestellung des Reviews also klar beantworten konnten. Tatsächlich hat sich die Anzahl der Reviews mit einer positiven Empfehlung für eine Intervention über ein *a priori* definiertes Zeitintervall mehr als verdoppelt. In Übereinstimmung dazu konnte bei Reviews mit einer unspezifischen Empfehlung ein Rückgang ermittelt werden. Zusammenfassend folgte nur ein kleiner Anteil an Cochrane Reviews konklusive Ergebnisse, diese gingen überwiegend mit einer positiven ( $n = 15$ , 21,7 %) oder negativen Empfehlung ( $n = 8$ , 11,6 %) einher, in 2 Fällen formulierten die Autoren lediglich eine vorsichtige Empfehlung. Folglich würde der Leser lediglich in einem Drittel der Fälle von der Übersichtsarbeit und deren Empfehlung profitieren.

Am besten schnitten Reviews aus der Rubrik „Prävention von Herzerkrankungen“ ab; hierbei folgten 7 von 6 Reviews ein konklusives Ergebnis, ein Review konnte



zumindest ein partiell konklusives Ergebnis verzeichnen, beispielhaft dafür gibt ein Review zur Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren eine klare Empfehlung für das geprüfte Medikament Rosuvastatin zur Reduktion von Blutfettwerten an.<sup>148</sup>

Dagegen gingen Reviews aus den Rubriken „Neonatalogie“ und „Angeborene Herzerkrankungen“ am häufigsten mit einer inkonklusiven Schlussfolgerung einher. Hierbei überwogen Arbeiten aus der Neonatalogie in 11 von 19 Fällen und jene zu angeborenen Herzerkrankungen in 9 von 16 Fällen mit einem inkonklusiven Ergebnis.

Zwei konklusive Arbeiten gaben nur eine vorsichtige Empfehlung ab. So lautete es in einem Review zum Vergleich von Sauerstoff versus Raumluft bei der Reanimation von Kindern, dass keine schädlichen Folgen und somit keine Steigerung der Mortalität bei der Verwendung von Raumluft festgestellt werden konnten. Jedoch reichte die Evidenz nur für eine vorsichtige Empfehlung, wonach Kliniker sich bei der Entscheidung zu Raumluft für die Reanimation durch verfügbaren Sauerstoff als Backup absichern sollte.<sup>77</sup>

Um die Gründe für inkonklusive und lediglich partiell konklusive Schlussfolgerungen sowie insuffiziente Therapieempfehlungen zu analysieren, war es von großer Bedeutung die Kritikpunkte der Reviews zusammenzufassen. Folglich könnten diese Daten eine Grundlage für die Verbesserung nachkommender Forschungsarbeiten bieten, damit in Zukunft ein größerer Nutzen aus den Studien gezogen werden kann. In den meisten Fällen waren mehrere Gründe für eine unzureichende Schlussfolgerung verantwortlich. Hierbei konnte eine insuffiziente Datenlage ( $n = 41$ ) als der mit Abstand häufigste Grund identifiziert werden, wobei besonders die fehlenden oder insuffizienten Daten zu Langzeitergebnissen, Nebenwirkungen oder möglichen Komplikationen der Intervention bemängelt wurden. Zu etwa gleichen Teilen wurde eine ungenügende Studienanzahl ( $n = 22$ ) oder ein zu kleiner Stichprobeumfang ( $n = 19$ ) verantwortlich gemacht. Die schwierige Rekrutierung von Studienteilnehmern ist ein weit verbreitetes Problem bei der Durchführung von RCTs.<sup>149</sup> Vor allem die strengen

selektiven Einschlusskriterien der Studien führen oft zu einer fehlenden Möglichkeit die Studienteilnehmer in die Studien einzuordnen.<sup>150</sup> In 16 Fällen lag eine mangelhafte Studienqualität vor und verhinderte eine Empfehlung. Obwohl systematische Reviews die zurzeit beste verfügbare Evidenz reflektieren, ist es für den Kliniker am Krankenbett frustrierend, da es eine Diskrepanz zwischen den Erwartungen des Lesers, spezifische Handlungsanweisung zu erhalten und den tatsächlich abgegeben Therapieempfehlungen gibt. Jedoch könnte der Mangel an konklusiven Daten eine Motivation für zukünftige hoch-qualitative langfristige Forschung darstellen, welche die hier identifizierte unzureichende Evidenzlage im pädiatrisch kardiologischen Bereich verbessern kann.

Schlussendlich wurde auch die Anzahl der Reviews ermittelt, die ein Update erhielten. Hierbei zeigte sich, dass etwa bei der Hälfte der Reviews bis zum Zeitpunkt der Recherche ein Update durchgeführt wurde und sich über die *a priori* definierten Zeitintervalle eine negative Entwicklung vollzog. Dies könnte daran liegen, dass weiter zurückliegende Reviews einem stärkeren Druck zur Aktualisierung ihrer Inhalte ausgesetzt sind als zeitnähere Reviews. Positive Effekte eines Updates waren unter anderem die Stärkung der Evidenz der Ergebnisse, wie im Fall des Reviews über den Effekt der Lipid-Senkung von Atorvastatin, der durch das Einschließen von zusätzlichen 42 Studien, zu den ursprünglich 254 Studien, in dem Update die Therapieempfehlung wesentlich erhärten konnte.<sup>151</sup> Allerdings führte die Aktualisierung der Studienlage in lediglich zwei Fällen tatsächlich zu einer Veränderung der Therapieempfehlung. Im Falle des prolongierten versus des kurzen Einsatzes von Indomethacin bei persistierendem Ductus arteriosus (PDA) zeigte sich zunächst ein grenzwertiger Effekt des Medikaments auf den PDA und ein leicht positiver Effekt auf die nekrotisierende Enterokolitis (NEC); definitive Empfehlungen blieben aber zunächst aus. Im Update zeigte sich dann keinerlei signifikanter Effekt bei der prolongierten Gabe von Indomethacin und keine relevante Senkung der NEC. Folglich wurde eindeutig von einer prolongierten Indomethacin-Therapie bei PDA abgeraten.<sup>152</sup> Im anderen Fall zu

Kortikosteroiden bei Myokarditis konnte ein inkonklusives Ergebnis mit zuvor null eingeschlossenen Studien zu einem partiell konklusiven Ergebnis verbessert werden.<sup>68,153</sup> Kortikosteroide erhöhen demnach bei Patienten mit einer niedrigen linksventrikulären Ejektionsfraktion nicht die Mortalität und verbessern möglicherweise die kardiale Funktion.<sup>68</sup> Eine regelmäßige Reevaluierung der Cochrane Reviews ist aufgrund des enormen medizinischen Informationszuwachses und der Anfälligkeit der Studienergebnisse durch Verzerrungen von enormer Wichtigkeit. Dies zeigt folgendes Beispiel: eine Metaanalyse zur Therapie von Herzinfarkten mit Magnesium stuft das Medikament zunächst als sicher ein. Nach einem Review-Update mit knapp 60.000 Studienteilnehmern konnte das Ergebnis widerlegt werden und es konnte sogar einen Trend zu mehr Todesfällen nachgewiesen werden.<sup>154</sup> Aufgrund dieser daraus hervorgehenden Wichtigkeit der Updates ist es besonders enttäuschend, dass sieben sehr lange zurückliegende Reviews aus dem Zeitraum 2001 – 2010 bis zum Zeitpunkt der Recherche inhaltlich noch nicht aktualisiert wurden. Bei der Erstellung eines Updates konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Herkunft der Reviews aus Industrienationen und Entwicklungsländern festgestellt werden, weshalb eventuell vorhandene knappe Ressourcen eher keine Rechtfertigung für die ungenügende Aktualisierung sind. Der Anspruch der Cochrane Collaboration, nach dem Reviews bei Vorliegen von neuen Evidenzen, relevanten Studien oder spätestens alle zwei Jahre aktualisiert werden sollen, wird somit nicht erfüllt.<sup>155</sup> Auch auf den Gebieten der komplementären und alternativen Medizin in der Pädiatrie konnte ein Defizit bei der Erstellung von Cochrane Review-Updates festgestellt werden.<sup>156</sup> Generell gilt das Aktualisieren von Reviews als effizienter und ressourcenschonender als neue Forschung auf dem Gebiet zu starten. Ein möglicher Grund für das identifizierte Defizit ist, dass es derzeit keine einheitlichen Vorgehensweisen für das Aktualisieren von Reviews gibt. Folglich bestehen verschiedene Ansätze hierfür. In der Literatur werden hierzu strukturierte Checklisten empfohlen, nach denen es stets sinnvoll ist ein Update durchzuführen, wenn das Review sich noch an die aktuelle Frage-

stellung richtet, der Zugang und Benutzung der Reviews gesichert sind oder etwa neue Methoden, Studien oder Informationen zur Glaubwürdigkeit zu einem Thema vorliegen.<sup>157</sup>

**Schlussfolgerung:**

Diese Doktorarbeit kann Cochrane Reviews in der pädiatrischen Kardiologie als eine mögliche Hilfestellung bei der Therapieplanung auf den wesentlichen Gebieten des Fachbereichs identifizieren. Deren Aussagekraft und Nutzen wird jedoch durch einen erheblichen Anteil inkonklusiver Reviews ohne spezifische Empfehlung und unzureichende Aktualisierungen eingeschränkt. In Übereinstimmung mit Gonzalès et al. besteht weiterhin ein Bedarf an hoch-qualitativer Forschung auf dem Gebiet der pädiatrischen Kardiologie, um mit deutlicherer Sicherheit eine Handlungsempfehlung abzuleiten.<sup>122</sup> Diese Forschung sollte laut unseren Erkenntnissen vor allem auf eine ausreichende Teilnehmeranzahl achten und Langzeiteffekte sowie mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen der Intervention in den Fokus stellen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Verfügbar auf: <http://www.kinderkardiologie.org/dgpk/>. (Abgerufen am: 24.11.2017)
2. Peiper, A. Chronik der Kinderheilkunde. (Leipzig Georg Thieme, 1992).
3. Noonan, J. A. A History of Pediatric Specialties: The Development of Pediatric Cardiology. *Pediatric Research* **56**, 298 (2004).
4. Roguin, A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The Man Behind the Stethoscope. *Clinical Medicine and Research* **4**, 230–235 (2006).
5. Peacock, T. B. *On malformations of the human heart*. (London John Curchill and Sons, 1866).
6. Gross, R. & Hubbard, J. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: Report of first successful case. *Journal of the American Medical Association* **112**, 729–731 (1939).
7. Yoshimura, N. *et al.* Classic Blalock-Taussig shunt in neonates. *The Journal of Cardiovascular Surgery. (Torino)* **40**, 107–110 (1999).
8. Blalock, A. & Taussig, H. The surgical treatment of malformations of the heart: In which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *Journal of the American Medical Association* **128**, 189–202 (1945).
9. Gerabek, W., Haage, B., Keil, G. & Wegner, W. *Enzyklopädie Medizingeschichte*. (Walter de Gruyter, 2007).
10. Blum, U., Meyer, H. & Beerbaum, P. Ventrikelseptumdefekt (VSD). in *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern* 59–68 (Springer Berlin Heidelberg, 2016). doi:10.1007/978-3-662-47867-7\_8
11. Singh, S. & Goyal, A. The Origin of Echocardiography: A Tribute to Inge Edler. *Texas Heart Institute Journal* **34**, 431–438 (2007).

12. Kan, J., White, R., Mitchell, S. & Gardner, T. Percutaneous Balloon Valvuloplasty: A New Method for Treating Congenital Pulmonary-Valve Stenosis. *New England Journal of Medicine* **307**, 540–542 (1982).
13. Eicken, A. Interventionelle Therapie. in *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 491–506 (eds. Schumacher, G., Hess, J. & Bühlmeier, K.) (Springer Berlin Heidelberg, 2008). doi:10.1007/978-3-540-71901-4\_24
14. Vargesson, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Research* **105**, 140–156 (2015).
15. Hajar, R. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease a Historical Perspective. *Heart Views* **17**, 120–126 (2016).
16. Burke, R. J. & Chang, C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmunity Reviews* **13**, 503–507 (2014).
17. Burns, J. C. History of the worldwide emergence of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases* n/a-n/a doi:10.1111/1756-185X.13214
18. Hauser, M. Immunologische Herzerkrankungen im Kindesalter. in: *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*: 479–482 (eds. Schumacher, G., Hess, J. & Bühlmeier, K.) (Springer Berlin Heidelberg, 2008). doi:10.1007/978-3-540-71901-4\_22
19. Kandolf, R. Myokarditis und Kardiomyopathie. in: *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. (eds. Schumacher, G., Hess, J. & Bühlmeier, K.) 449–460 (Springer Berlin Heidelberg, 2008). doi:10.1007/978-3-540-71901-4\_19
20. Stiller, B. Herztransplantation heute. Verfügbar auf: <https://www.herzstiftung.de/pdf/Herzfehler-Herztransplantation.pdf>. (2016) Institution: Kinderherzstiftung der Deutschen Herzstiftung e.V..

21. Lindinger, A. Deutscher Herzbericht 2016 – Daten der Kinderherzmedizin. Verfügbar auf: <https://idw-online.de/de/news?print=1&id=667165>. (2017) Institution: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.
22. Stolf, N. A. G. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. (2017). doi:10.21470/1678-9741-2017-0508
23. Nicolai, T. Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. In: *Intensivmedizinische Techniken und Verfahren*: 297–387 (ed. Nicolai, T.) (Springer Berlin Heidelberg, 2014). doi:10.1007/978-3-662-43661-5\_14
24. Fraser, C. D. *et al.* Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *New England Journal of Medicine* **367**, 532–541 (2012).
25. Berlin Heart GmbH (2018). Wichtiger Meilenstein erreicht - Berlin Heart EXCOR Pediatric IDE-Studie - Pressemitteilung. Verfügbar auf: <https://www.pressebox.de/inaktiv/berlin-heart-gmbh/Wichtiger-Meilenstein-erreicht-Berlin-Heart-EXCOR-Pediatric-IDE-Studie/boxid/285951>. (Abgerufen am: 8.09.2018)
26. Berlin Heart GmbH. Über uns. Verfügbar auf: <https://www.berlinheart.de/ueber-uns/>. (2018) (Abgerufen am: 8.09.2018)
27. Berlin Heart GmbH. Medical Professionals INCOR. Verfügbar auf: <https://www.berlinheart.de/medical-professionals/incorr/>. (2018) (Abgerufen am: 7.09.2018)
28. Tuba Demirozu, Z. & Suha Kucukaksu, D. Bridging to Heart Transplantation from the Biventricular Pulsatile Berlin Heart EXCOR Assist Device Support in a Patient with Advanced End-Organ Failure. *The Journal of Tehran Heart Center* **10**, 201–4 (2015).
29. Hetzer, R., Javier, M. F. del M. & Delmo Walter, E. M. Role of paediatric assist device in bridge to transplant. *Annals of Cardiothoracic Surgery* **7**, 82–98 (2018).

30. Blaeser-Kiel, G. Herzchirurgie: Mangel an Spenderherzen ist der limitierende Faktor. *Deutsches Ärzteblatt International* **101**, A-2932 (2004).
31. Muntean, I., Togănel, R. & Benedek, T. Genetics of Congenital Heart Disease: Past and Present. *Biochemical Genetics*. **55**, 105–123 (2017).
32. Garg, V. *et al.* Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* **437**, 270 (2005).
33. Manickaraj, A. K. & Mital, S. Personalized medicine in pediatric cardiology. *Current Opinion in Pediatrics* **24**, 584–591 (2012).
34. Rippel, R. A., Ghanbari, H. & Seifalian, A. M. Tissue-Engineered Heart Valve: Future of Cardiac Surgery. *World Journal of Surgery* **36**, 1581–1591 (2012).
35. Shinoka, T. & Miyachi, H. Current Status of Tissue Engineering Heart Valve. *World J. Pediatr. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. **7**, 677–684 (2016).
36. Lock, C. M., Botting, J. K., Tellam, L. R., Brooks, D. & Morrison, L. J. Adverse Intrauterine Environment and Cardiac miRNA Expression. *International Journal of Molecular Sciences* **18**, (2017).
37. Tröhler, U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18th century: a brief history. *Journal of the Royal Society of Medicine* **104**, 465–474 (2011).
38. Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B. & Richardson, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)* **312**, 71–2 (1996).
39. Bothwell, L. E., Greene, J. A., Podolsky, S. H. & Jones, D. S. Assessing the Gold Standard - Lessons from the History of RCTs. *New England Journal of Medicine* **374**, 2175–2181 (2016).
40. Kopp, I., Encke, A. & Lorenz, W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **45**, 223–233 (2002).



41. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.. Definitionen. Verfügbar auf: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/>. (2006) (Abgerufen am: 7.11.2017)
42. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. Verfügbar auf: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. (2009) (Abgerufen am: 7.11.2017)
43. Blümle, A., Meerpohl, J. J., Wolff, R. & Antes, G. Evidenzbasierte Medizin und systematische Übersichtsarbeiten. *Der MKG-Chirurg* **2**, 86–92 (2009).
44. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. EbM-Glossar. 2 (2011). Verfügbar auf: [https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/glossar#glossar\\_html](https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/glossar#glossar_html). (Abgerufen am: 25.08.2018)
45. Fox, G. N. Evidence-Based Medicine: A New Paradigm for the Patient. *Journal of the American Medical Association* **269**, 1253–1253 (1993).
46. Lang, B., Timmer, A. & Ollenschläger, G. 10 Jahre Deutsches Cochrane Zentrum. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* **102**, 459–460 (2008).
47. Cochrane Deutschland. Cochrane Library. Verfügbar auf: <http://www.cochrane.de/de/cochrane-library>. (Abgerufen am: 7.11.2017)
48. Cochrane Deutschland. Newsletter – Dezember-Ausgabe. Verfügbar auf: <http://mailchi.mp/22933671c252/cochrane-deutschland-newsletter-dezember-ausgabe>. (Abgerufen am: 19.12. 2017)
49. Arbeitsweise | Cochrane Deutschland. Verfügbar auf: <http://www.cochrane.de/de/arbeitsweise>. (Abgerufen am: 7.11.2017)
50. Finanzierung des Deutschen Cochrane Zentrums | Cochrane Deutschland. Verfügbar auf: <http://www.cochrane.de/de/finanzierung-dcz>. (Abgerufen am: 7.11.2017)
51. Cochrane Deutschland. Struktur von Cochrane. Verfügbar auf: <http://www.cochrane.de/de/struktur>. (Abgerufen am: 7.11.2017)

52. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. DAC-Liste der Entwicklungsländer und -gebiete. (2017). Verfügbar auf: [https://www.bmz.de/de/zentrales\\_downloadarchiv/Ministerium/ODA/DAC\\_Laenderliste\\_Berichtsjahre\\_2014\\_2017.pdf](https://www.bmz.de/de/zentrales_downloadarchiv/Ministerium/ODA/DAC_Laenderliste_Berichtsjahre_2014_2017.pdf)
53. Lewis, S. *et al.* Anaesthetic and sedative agents used for electrical cardioversion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **3**, CD010824 (2015).
54. Görk, A., Ehrenkranz, R. & Bracken, M. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD006071 (2008). doi:10.1002/14651858.CD006071.pub2
55. Schoot, R., Kremer, L., van de Wetering, M. & van Ommen, C. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). doi:10.1002/14651858.CD009160.pub2
56. Ho, J. & Rasa, G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD005588 (2007). doi:10.1002/14651858.CD005588.pub2
57. Oates-Whitehead, R. *et al.* Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD004000 (2003). doi:10.1002/14651858.CD004000
58. Akl, E. *et al.* Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD006468 (2014).
59. Shah, P. & Ohlsson, A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011). doi:10.1002/14651858.CD005494.pub3
60. Shah, P. & Shah, N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014). doi:10.1002/14651858.CD005983.pub3

61. Hooper, L. *et al.* Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD011834 (2015). doi:10.1002/14651858.CD011834
62. Hsu, C., Kwan, G., Thompson, S., Evans-Barns, H. & van Driel, M. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD008017 (2015). doi:10.1002/14651858.CD008017.pub4
63. O'Donnell, C., Davis, P. & Morley, C. Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD004341 (2003). doi:10.1002/14651858.CD004341.pub2
64. Brandao, L., Shah, N. & Shah, P. Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheterization-related thrombosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD005982 (2014). doi:10.1002/14651858.CD005982.pub2
65. Baumer, J. H. *et al.* Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2006). doi:10.1002/14651858.CD004175.pub2
66. Jull, A. *et al.* Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015). doi:10.1002/14651858.CD005083.pub4
67. Barrera, L. *et al.* Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). doi:10.1002/14651858.CD008303.pub2
68. Chen, H., Wang, W., Wu, S. & Liu, J. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **10**, (2013).
69. Ells, L. *et al.* Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD011740 (2015). doi:10.1002/14651858.CD011740
70. Massel, D. & Little, S. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD003464 (2013). doi:10.1002/14651858.CD003464.pub2

71. Dempsey, E., Pammi, M., Ryan, A. & Barrington, K. Standardised formal resuscitation training programmes for reducing mortality and morbidity in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD009106 (2015). doi:10.1002/14651858.CD009106.pub2
72. Robinson, J., Hartling, L., Vandermeer, B. & Klassen, T. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **5**, CD004370 (2015).
73. Osborn, D. & Evans, N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2001). doi:10.1002/14651858.CD002056
74. Waters, E. *et al.* Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011). doi:10.1002/14651858.CD001871.pub3
75. Malviya, M., Ohlsson, A. & Shah, S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **3**, CD003951 (2013).
76. Hodson, E., Jones, C., Strippoli, G., Webster, A. & Craig, J. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2007). doi:10.1002/14651858.CD005129.pub2
77. Tan, A., Schulze, A., O'Donnell, C. & Davis, P. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2005). doi:10.1002/14651858.CD002273.pub3
78. Grein, A. & Weiner, G. Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD003314 (2005). doi:10.1002/14651858.CD003314.pub2
79. Liu, Z., Liu, Z., Liu, J. & Kwong, J. Herbal medicines for viral myocarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD003711 (2013). doi:10.1002/14651858.CD003711.pub5

80. Subhedar, N. & Shaw, N. Dopamine versus dobutamine for hypotensive pre-term infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2003). doi:10.1002/14651858.CD001242
81. Manyemba, J. & Mayosi, B. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2002). doi:10.1002/14651858.CD002227
82. Cooke, L., Steer, P. & Woodgate, P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art.No.: CD003745 (2003). doi:10.1002/14651858.CD003745
83. Dobbins, M., Husson, H., Decorby, K. & LaRocca, R. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18 ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **18**, (2013).
84. Bizzarro, M. & Gross, I. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art.No.: CD005055 (2014). doi:10.1002/14651858.CD005055.pub2
85. Burkhardt, B., Rücker, G. & Stiller, B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art.No.:CD009515 (2015). doi:10.1002/14651858.CD009515.pub2
86. Mugford, M., Elbourne, D. & Field, D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD001340 (2008). doi:10.1002/14651858.CD001340.pub2
87. Shivanna, B., Rios, D., Rossano, J., Fernandes, C. & Pammi, M. Vasopressin and its analogues for the treatment of refractory hypotension in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). doi:10.1002/14651858.CD009171.pub2

88. Bassler, D., Kreutzer, K., Mcnamara, P. & Kirpalani, H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD007802 (2010). doi:10.1002/14651858.CD007802.pub2
89. Adams, S., Sekhon, S. & Wright, J. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014).
90. Sachdeva, A., Dalton, M., Amaragiri, S. & Lees, T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD001484 (2014). doi:10.1002/14651858.CD001484.pub3
91. Chaturvedi, S., Lipszyc, D., Licht, C., Craig, J. & Parekh, R. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**, CD008117 (2014).
92. Jardine, L., Jenkins-Marsh, S. & Davies, M. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD004208 (2004). doi:10.1002/14651858.CD004208.pub2
93. Hodson, E., Ladhani, M., Webster, A., Strippoli, G. & Craig, J. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). doi:10.1002/14651858.CD003774.pub4. Copyright
94. Villar, J. *et al.* Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **5**, CD003463 (2014).
95. Lingappan, K., Arnold, J., Shaw, T., Fernandes, C. & Pammi, M. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**, CD009975 (2015).
96. Osborn, D. & Evans, N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2004). doi:10.1002/14651858.CD002055.pub2

97. Adams, S., Tsang, M. & James, W. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015).
98. Schmölzer, G., Morley, C. & Davis, P. Respiratory function monitoring to reduce mortality and morbidity in newborn infants receiving resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD008437 (2010). doi:10.1002/14651858.CD008437.pub2
99. Ohlsson, A. & Shah, S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD004213 (2011). doi:10.1002/14651858.CD004213.pub3
100. Ohlsson, A., Walia, R. & Shah, S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**, CD003481 (2015).
101. Wilkinson, K. *et al.* Red cell transfusion management for patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD009752 (2014). doi:10.1002/14651858.CD009752.pub2
102. Schmölzer, G. & Roehr, C. Techniques to ascertain correct endotracheal tube placement in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **9**, CD010221 (2014).
103. Lane, D., Millane, T. & Lip, G. Psychological interventions for depression in adolescent and adult congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD004372 (2013). doi:10.1002/14651858.CD004372.pub2
104. Mayosi, B. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2002). doi:10.1002/14651858.CD000526
105. Frobel, A., Hulpke-Wette, M., Schmidt, K. & Läer, S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD007037 (2009). doi:10.1002/14651858.CD007037.pub2

106. Desborough, M. *et al.* Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD007614 (2015). doi:10.1002/14651858.CD007614.pub2
107. Gois, P. & Souza, E. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). doi:10.1002/14651858.CD008652.pub2
108. Avila, M., Shah, P. & Brandao, L. Different unfractionated heparin doses for preventing arterial thrombosis in children undergoing cardiac catheterization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD010196 (2014). doi:10.1002/14651858.CD010196.pub2
109. Ohlsson, A. & Shah, P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015). doi:10.1002/14651858.CD010061.pub2
110. Osborn, D., Paradisis, M. & Evans, N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2007). doi:10.1002/14651858.CD005090.pub2
111. Cilliers, A., Adler, A. & Saloojee, H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD003176 (2015). doi:10.1002/14651858.CD003176.pub3
112. Ibrahim, H., Sinha, I. & Subhedar, N. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011). doi:10.1002/14651858.CD003662.pub4
113. Brion, L. & Campbell, D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2001). doi:10.1002/14651858.CD001148
114. Bell, E. & Acarregui, M. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014). doi:10.1002/14651858.CD000503.pub3



115. Fowlie, P., Davis, P. & McGuire, W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010). doi:10.1002/14651858.CD000174.pub2
116. Wolfenden, L. *et al.* Interventions for increasing fruit and vegetable consumption in children aged 5 years and under. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art.No.: CD008552 (2012). doi:10.1002/14651858.CD008552.pub2
117. Mosalli, R. & Alfaleh, K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2008). doi:10.1002/14651858.CD006181.pub2
118. Di Nisio, M., Porreca, E., Otten, H. & Rutjes, A. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD008500 (2014). doi:10.1002/14651858.CD008500.pub2
119. Herrera, C., Holberton, J. & Davis, P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2007).
120. Scholefield, B. Hypothermia for neuroprotection in children after cardiopulmonary arrest. *Evidence-Based Child Health* **8**, 1614–1615 (2013).
121. Hao, Z., Wang, D., Zeng, Y. & Liu, M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013). doi:10.1002/14651858.CD008862.pub2
122. González de Dios, J., Balaguer-Santamaría, A. & Ochoa-Sangrador, C. Usefulness of cochrane collaboration for pediatric cardiology. *Revista Espanola de Cardiologia* **58**, 1093–1106 (2005).
123. Meyer, S. *et al.* Complementary and alternative medicine in paediatrics: a systematic overview/synthesis of Cochrane Collaboration reviews. *Swiss Medical Weekly* (2013). doi:10.4414/smw.2013.13794

124. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. Verfügbar auf: <https://www.bmz.de/de/service/glossar/E/entwicklungsland.html>. (Abgerufen am: 2.08.2018)
125. Statista GmbH. Länder mit dem höchsten Bevölkerungsanteil unter 15 Jahren. (2017). Verfügbar auf: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/37222/umfrage/laender-mit-dem-hoechsten-bevoelkerungsanteil-unter-15-jahren/>. (Abgerufen am: 20.09. 2018)
126. Meyer, S. *et al.* The Role of Developing Countries in Generating Cochrane Meta-analyses in the Field of Pediatrics (Neonatology and Neuropediatrics): A Systematic Analysis. *World Health Popul.* **14**, 24–32 (2013).
127. Deutsche Stiftung Weltbevölkerung. Soziale und demografische Daten weltweit. (2016). Verfügbar auf: [https://www.dsw.org/wp-content/uploads/2016/08/DSW-Datenreport\\_2016.pdf](https://www.dsw.org/wp-content/uploads/2016/08/DSW-Datenreport_2016.pdf).
128. Röhrig, B., Du Prel, J.-B., Wachtlin, D., Kwiecien, R. & Blettner, M. Sample Size Calculation in Clinical Trials Part 13 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. doi:10.3238/arztebl.2010.0552
129. Verband der Intensivklinika Deutschlands. Verfügbar auf: <http://www.deutsche-uniklinika.de/exzellenz-in-der-behandlung/intensivmedizin/>. (Abgerufen am: 10.11.2017)
130. Utens, E. *et al.* Transition in Patients with congenital heart Disease in germany: results of a nationwide Patient survey. **5**, (2017).
131. Helm, P. *et al.* Congenital heart disease patients' and parents' perception of disease-specific knowledge: Health and impairments in everyday life. *Congenital Heart Disease* **13**, 377–383 (2018).
132. Tutarel, O., Bauer, U. & Diller, G. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern - Was zu beachten ist. *Deutsches Ärzteblatt Online* (2018).
133. Korzilius, H. Arzneimitteltherapie: Kinder profitieren von mehr Forschung. *Deutsches Ärzteblatt International* **114**, A-296 (2017).

134. Kompetenznetz Angeborene Herzfehler. Home. Verfügbar auf: <http://www.kompetenznetz-ahf.de/>. (Abgerufen am: 10.11.2017)
135. Ramkumar, S. & Tandon, N. Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth. *The Indian Journal of Pediatrics* **80**, 87–94 (2013).
136. Girisch, W., Willhelm, C., Gottschling, S., Gortner, L. & Meyer, S. Role of Cochrane Reviews in Pediatric Neurology. *Pediatric Neurology* **46**, 63–69 (2012).
137. Meyer, S., Poryo, M., Khosrawikatoli, S., Goda, Y. & Zemlin, M. The role and limitations of Cochrane reviews at the bedside: a systematic synopsis of five pediatric subspecialties. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **167**, 276–281 (2017).
138. Goda, Y. *et al.* Clinical recommendations of Cochrane reviews in pediatric gastroenterology: Systematic analysis. *Pediatrics International* **57**, 98–106 (2015).
139. Gutsch, J., Reif, M., Müller-Hübenthal, B. & Matthiessen, P. F. Evidenzbasierte Leitlinien, Anspruch und Wirklichkeit. *Complementary Medicine Research* **23**, 117–122 (2016).
140. Fava, G. Evidence-based medicine was bound to fail: a report to Alvan Feinstein. *J. Clin. Epidemiol.* **84**, 3–7 (2017).
141. Ioannidis, J. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *Journal of Clinical Epidemiology* **73**, 82–86 (2016).
142. Eichler, M., Pokora, R., Schwentner, L. & Blettner, M. Evidenzbasierte Medizin: Möglichkeiten und Grenzen. *Deutsches Ärzteblatt International* **112**, A-2190 (2015).
143. Egger, M. & Smith, G. D. Misleading meta-analysis. *British Medical Journal* **310**, 752–754 (1995).
144. Sutherell, J. S., Hirsch, R. & Beekman, III, R. H. Pediatric Interventional Cardiology in the United States is Dependent on the Off-label Use of Medical Devices. *Congenital Heart Diseases* **5**, 2–7 (2010).

145. Clarke, D. R. *et al.* Verification of data in congenital cardiac surgery. *Cardiology in the Young* **18**, 177–187 (2008).
146. Willhelm, C., Girisch, W., Gortner, L. & Meyer, S. Evidence-based medicine and Cochrane reviews in neonatology: Quo vadis?: EBM and Cochrane reviews in neonatology. *Acta Paediatrica* **101**, 352–353 (2012).
147. Shah, P. S. & Shah, N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Shah, P. S.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2014). doi:10.1002/14651858.CD005983.pub3
148. Adams, S., Sekhon, S. & Wright, J. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014). doi:10.1002/14651858.CD008226.pub3.[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
149. Kasenda, B. *et al.* Prevalence, Characteristics, and Publication of Discontinued Randomized Trials. *Journal of the American Medical Association* **311**, 1045 (2014).
150. Jousseaume, A. M. Evidenz, Relevanz, Finanzierbarkeit. *Deutsches Ärzteblatt Online* **106**, 927–930 (2009).
151. Adams, S. P., Tsang, M. & Wright, J. M. Atorvastatin for lowering lipids. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd, 2015).
152. Herrera, C., Holberton, J. & Davis, P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd, 2001).
153. Chen, H.-S., Yang, M. & Liu, J. Corticosteroids for viral myocarditis. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd, 2006).
154. Nuesch, E. & Juni, P. Commentary: Which meta-analyses are conclusive? *International Journal of Epidemiology* **38**, 298–303 (2009).
155. Cochrane Review updates. Editorial and Publishing Policy Resource. Cochrane Community. Verfügbar auf: <http://community.cochrane.org/editorial-and->

- publishing-policy-resource/cochrane-review-development/cochrane-review-updates. (Abgerufen am: 11.11.2017)
156. Meyer, S., Schroeder, N., Willhelm, C., Gortner, L. & Girisch, W. Clinical recommendations of Cochrane reviews in three different fields of pediatrics (neonatology, neuropsychiatrics, and complementary and alternative medicine): A systematic analysis: Cochrane reviews: Three pediatric fields. *Pediatrics International* **55**, 396–398 (2013).
157. Garner, P. *et al.* When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *British Medical Journal* **354**, (2016).

## 8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Darstellung über das Veröffentlichungsjahr analysierter Reviews.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 2: Übersicht über die Anzahl eingeschlossener Studien.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 3: Darstellung der Anzahl der Studienteilnehmer in den Cochrane Reviews.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 4: Darstellung der Reviews anhand ihrer vorgegebenen Rubrik in der Cochrane Datenbank.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 5: Darstellung der Konklusivität Cochrane Reviews anhand ihrer vorgegebenen Rubrik.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 6: Darstellung der abgegebenen Therapieempfehlungen in den Cochrane Reviews.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 7: Darstellung der Konklusivität und der resultierenden Therapie- empfehlungen der Reviews.....</i>	<i>41</i>

## 9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Evidenzgrade gemäß dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine.</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2: Darstellung der eingeschlossenen Studien und Teilnehmer der Cochrane Reviews in den a priori gebildeten Zeitintervallen.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 3: Entwicklung der Konklusivität in den a priori definierten Zeitinter- vallen.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 4: Darstellung der Therapieempfehlungen über die a priori definierten Zeitintervalle.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 5: Anzahl der Updates in den a priori definierten Zeitintervallen.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6: Detaillierte Zusammenfassung der analysierten Cochrane Reviews und deren Empfehlungen.....</i>	<i>45</i>

## 10 Publikationen

### Veröffentlichungen

Meyer, S., Poryo, M., Khosrawikatoli, S., Goda, Y. & Zemlin, M. The role and limitations of Cochrane reviews at the bedside: a systematic synopsis of five pediatric subspecialties. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 167, 276–281 (2017).

Poryo, M., Khosrawikatoli, S., Abdul-Khaliq, H. & Meyer, S. Potential and Limitations of Cochrane Reviews in Pediatric Cardiology: A Systematic Analysis. *Pediatr. Cardiol.* 38, 719–733 (2017).

### Postervortrag

Khosrawikatoli, S. (2017, 09. Juni) Potential und Limitationen von Cochrane Reviews in der pädiatrischen Kardiologie. Vortrag bei der 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI), 29. Jahrestagung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI e. V. (WAKKA). Internationales Congress Center, Dresden.



## **11 Danksagung**

Mein Dank gilt Dr. Martin Poryo sowie Prof. Dr. Meyer für die Betreuung während der Doktorarbeit und der Publikationen und dem Institut für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit.

Danken möchte ich außerdem Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil und den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für die statistische Beratung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern sowie meinem Freund Aljoscha und seiner Familie für die kontinuierliche Unterstützung während der Erstellung der Doktorarbeit und des gesamten Studiums.